

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 71

NEUROME DES CENTRES NERVEUX

ET

NEUROFIBROMATOSE PÉRIPHÉRIQUE

(A propos d'un cas de neuromatose du cervelet, de neurofibrome
du nerf cubital et de neurofibromatose généralisée)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 décembre 1922

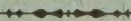
PAR

Gabriel-Henri-Héarn de MARQUEISSAC

MÉDECIN DE 2^e CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE

Né à SYDNEY (Nouvelle-Écosse-Canada), le 10 novembre 1893.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur	Président.
		MOUSSOUS, professeur	Juges.
		RÉCHOU, agrégé	
		MURATET, agrégé	



BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1922

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 71

NEUROME DES CENTRES NERVEUX

ET

NEUROFIBROMATOSE PÉRIPHÉRIQUE

(A propos d'un cas de neuromatose du cervelet, de neurofibrome
du nerf cubital et de neurofibromatose généralisée)



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 décembre 1922

PAR

Gabriel-Henri-Héarn de MARQUEISSAC

MÉDECIN DE 2^e CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE

Né à SYDNEY (Nouvelle-Écosse-Canada), le 10 novembre 1893.

Examineurs de la Thèse

MM. SABRAZÈS, professeur'	Président.
MOUSSOUS, professeur.	Juges.
RÉCHOU, agrégé	
MURATET, agrégé	



BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1922



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	ARNOZAN.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants..	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUH H.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Médecine légale et déontologie.....	VERGER.	Clinique des maladies nerveuses et mentales..	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie).
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	N. N.	Médecine générale.....	GREYX.
Histologie.....	LACOSTE (chargé).	id.....	MICHELEAU.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale.....	LANDE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS (chargé).	Chirurgie générale.....	ROCHER.
id.....	N.	id.....	DUVERGEY.
Physique biologique et médicale.....	RECHOU.	id.....	PAPIN.
Chimie biologique et médicale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	MAURIAC.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	LEURET.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	DUPERIE.	Pharmacie.....	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire.....	VENOT.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Chimie.....	RANGIER.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Pathologie interne.....	GREYX.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexé — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE
A MON PÈRE

En témoignage de mon profond amour
filial et de mon infinie reconnaissance, pour
leur affection, leur dévouement, leurs sacri-
fices.

A MA GRAND'MÈRE

A MA SOEUR
A MES FRÈRES

A LA MÉMOIRE
DE MON COUSIN LE LIEUTENANT J.-B. BROPHY
DE L'AVIATION CANADIENNE
TOMBÉ AU CHAMP D'HONNEUR LE 24 DÉCEMBRE 1917
ET DE MES CAMARADES DU 62^e R. I.
MORTS POUR LA FRANCE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZÈS

*Professeur d'Anatomie pathologique et de microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin chef de service des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

En témoignage de ma reconnaissance et de
mon respect.

NEUROME DES CENTRES NERVEUX

ET

NEURIFROMATOSE PÉRIPHÉRIQUE

*(A propos d'un cas de neuromatose du cervelet, de neurofibrome
du nerf cubital et de neurofibromatose généralisée).*

INTRODUCTION

En étudiant la neurofibromatose généralisée ou maladie de Recklinghausen, nous nous sommes proposé ceci : rassembler en un premier chapitre ce qui a été écrit de récent, d'après un nombre considérable d'observations, de rapports et d'articles, sur l'étude clinique de la neurofibromatose (symptômes, troubles et formes); exposer dans un autre chapitre une observation détaillée et typique de cette affection, avec l'étude des pièces anatomo-pathologiques qui s'y rapportent; poser les données du problème si obscur de la pathogénie du neurofibrome, et enfin tenter une mise au point de la bibliographie de la question.

Nous ne saurions quitter la Faculté de Bordeaux pour les

lointains horizons coloniaux, sans remercier nos maîtres et leur adresser un profond témoignage de reconnaissance. Qu'il nous soit permis de citer ici MM. les professeurs Moussous, Bergonié, Sabrazès, Cassaët, Abadie, Petges, Bégouin, Rocher, Dupérié et M. le D^r Bousquet, médecin des hôpitaux, dans les services desquels nous avons toujours trouvé bienveillance et dévouement. Ils trouveront toujours en nous respect et gratitude.

Nous avons à cœur de remercier M. le D^r Barthe, médecin principal de la Marine, qui nous a fourni le sujet de cette thèse, en nous communiquant d'une façon si obligeante l'observation qui en forme la base, observation illustrée de deux microphotographies, grâce à l'aimable concours de M. le D^r Rubenthaler, médecin principal de 1^{re} classe du Service de santé, et de M. le D^r Bourriau, médecin de 2^e classe de la Marine ; qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude.

Que M. le professeur Sabrazès, qui nous a ouvert son laboratoire et sous la haute direction duquel nous avons procédé aux recherches microscopiques relatives à l'observation inédite que nous publions, nous permette de lui témoigner notre sincère et respectueuse reconnaissance ; nous sentons vivement le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

HISTORIQUE

Nous ne saurions nous étendre sur l'histoire de la neurofibromatose. On trouvera dans le travail princeps de Recklinghausen, dans l'article de Durante, les mémoires d'Adrian et de Julien, toutes les références jusqu'à 1910. Citons également les noms plus récents de W. Healy, de du Bois, de Wallner, qui donnent aussi la bibliographie de la question.

HISTOIRE CLINIQUE

En quoi consiste la maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose généralisée?

Ce syndrome semble devoir être étudié de la façon suivante :

1° Dans sa triade symptomatique :

Tumeurs cutanées, tumeurs des nerfs, pigmentation ;

2° Dans ses troubles surajoutés :

Troubles nerveux, des glandes endocrines, du squelette, des muscles, des téguments, troubles localisés, malformations, etc. ;

3° Dans ses formes :

Dermofibromatose, neurofibromatose périphérique et centrale, neuromatose, neurofibromatose généralisée, neurofibrosarcomatose, névrome plexiforme, névrome.

I. Triade symptomatique.

a) Tumeurs cutanées.

Ce sont des excroissances du type molluscum ; ces tumeurs sont sous-cutanées ou intradermiques, mais elles font saillie au-dessus de la surface cutanée et affectent une forme plus ou moins arrondie ou ovalaire. Leur coloration ne diffère souvent pas de celle de la peau environnante, parfois cependant, elles sont d'un rose légèrement violacé ; certaines de ces tumeurs sont centrées par un point noir, d'où la pression fait saillir un filament de sébum.

Au niveau de ces grains de molluscum, il y a anesthésie plus ou moins marquée.

Sabrazès et Dubourg citent 1 cas où les molluscum étaient d'autant plus sensibles à la piqure qu'ils étaient plus récents, et généralement moins sensibles à la chaleur que la peau environnante. Leur consistance, parfois calcaire (Renon et Dufour), est généralement mollasse, celle d'un raisin sans pépin ou d'un « scrotum sans testicule »; en certains cas, le doigt éprouve à leur niveau la sensation d'un « lipome ou d'une poche liquide modérément tendue et paraissant être immédiatement sous-épidermique » (Sabrazès et Dubourg).

La répartition de ces tumeurs est variable; le tronc, surtout dans sa partie inférieure, le cou, la racine des membres supérieurs seraient particulièrement atteints; elles sont rares au cuir chevelu, à la face, à la périphérie des membres; on n'en rencontre jamais sur la paume des mains, sur la plante des pieds ou sur les organes génitaux, rarement sur les muqueuses.

Rispal et Lavau citent cependant une localisation linguale. Leur nombre est infiniment variable, depuis quelques unités jusqu'à un millier.

Enfin, il en existe de toutes les dimensions, depuis celle d'un grain de chènevis jusqu'à celle d'une noix; dans certains cas, on trouve parmi ces tumeurs, une seule, beaucoup plus volumineuse, première en date généralement et dont le poids atteint, dans certaines observations où l'extirpation a été pratiquée, plusieurs kilos (3 kil. 600 dans un cas cité par Piollet). C'est cette tumeur que l'on appelle la tumeur royale de Boudet.

b) Tumeurs des nerfs.

Il est quelquefois difficile de faire la différence entre les tumeurs siégeant sur les nerfs périphériques et les tumeurs intradermiques. Cependant, la consistance des premières est plus dure, elles sont mobiles sous une peau normale et mobiles sur les plans profonds. Souvent, ce n'est pas par la vue qu'on peut les découvrir; il faut alors regarder le membre à jour

frisant ou le palper attentivement pour trouver l'induration nerveuse. Dans un cas de Léri, les tumeurs occupaient les branches du plexus cervical superficiel et faisaient saillie sous la peau quand le malade tournait la tête du côté opposé, comme dans la névrite interstitielle hypertrophique, avec cette différence que chez le malade observé, la saillie linéaire était décomposable en nodules.

Recklinghausen a recommandé le procédé suivant pour diagnostiquer ces tumeurs; lorsqu'on les déplace latéralement, elles reprennent, si on les abandonne à elles-mêmes, leur situation à la manière d'un nœud fait sur un fil.

Aucune symétrie dans leur dissémination, elles ont été signalées sur presque tous les nerfs de l'organisme, nerfs périphériques et nerfs centraux (1); nerfs périphériques : musculocutané, radial, cubital, médian, crural, obturateur, nerf saphène, nerfs intercostaux, etc...; les mains, les pieds, les organes génitaux en sont généralement dépourvus. Parfois il existe une localisation unique (Souques, Alajouanine), les tumeurs sont, en certains cas, plus nombreuses là où les tumeurs cutanées sont également plus fournies.

Enfin, leur sensibilité est variable, parfois peu accentuée (Guillain), parfois et même le plus souvent exagérée.

Il existe, en général, une tumeur plus importante que les autres, c'est la tumeur majeure, homologue de la tumeur royale.

c) **Pigmentation.**

C'est un des symptômes les plus fréquents, il peut néanmoins faire défaut.

Cette pigmentation peut également exister sans aucune tumeur (Levin).

D'après Weber et Little, la pigmentation précéderait souvent de quelques années le développement des tumeurs.

Trois formes de pigmentation peuvent exister :

(1) Voir notre chapitre : La neurofibromatose centrale.

1° *La pigmentation punctiforme*, répartie sous l'aspect de petites taches de la dimension d'une tête d'épingle, qui affectent les parties cachées : cou, tronc, racine des membres, à l'inverse du lentigo, qui affecte souvent le visage et les extrémités;

2° *Pigmentation en placards ou nævi*, dont la dimension va d'une pièce de 5 francs à celle d'un grand nævus occupant parfois une disposition métamérique (cas d'Howard Fox, où il y avait une disposition en costume de bain, depuis les seins jusqu'aux genoux), cas de Crouzon à peu près identique. La forme de ces placards est peu constante; assez régulièrement arrondis ou ovalaires, ils peuvent être lancéolés, rectangulaires, allongés dans le sens du membre (Brissaud, Feindel) avec des rebords nettement délimités. La paume des mains, la plante des pieds, le pavillon des oreilles, les organes génitaux sont toujours respectés. Il n'est pas très rare de voir de ces taches sur les muqueuses (voir notre observation);

3° *Mélanodermie diffuse*, plus rare, signalée par P. Marie (Chauffard et Ramon, Thibierge, Revillod, Sarazenas, Jullien).

Il ne faut pas confondre cette mélanodermie diffuse avec la teinte bronzée des téguments, rencontrée dans la maladie d'Addison; ces deux affections, d'ailleurs, pouvant coexister (Bosquet).

Pour terminer, disons que la couleur de la pigmentation, dans la maladie de Recklinghausen, varie depuis le brun foncé jusqu'au café au lait, et notons la superposition possible des nævi aux tumeurs cutanées.

II. Troubles surajoutés.

L'on a constaté dans presque chaque cas de maladie de Recklinghausen, une série de troubles, très variés dans leur forme, pouvant atteindre les points et les organes les plus divers du corps humain, et ces troubles surajoutés, en certains cas, étant donnée leur gravité, pouvaient être signalés avant les symptômes cardinaux de la neurofibromatose et donner

lieu à des théories pathogéniques. C'est ainsi que lorsqu'il s'est agi de troubles surrénaliens, certains auteurs ont écrit que la neurofibromatose était issue de ces lésions capsulaires, au lieu de constater, avec plus de chances de certitudes, que dans certains cas de maladie de Recklinghausen, il pouvait y avoir lésions des plexus surrénaliens.

a) **Troubles nerveux.**

La maladie de Recklinghausen étant une maladie du système nerveux, les troubles que l'on devrait rencontrer cliniquement, le plus souvent, semble-t-il, sont les troubles nerveux dans le domaine des nerfs envahis. Or, chose curieuse, il faut, la plupart du temps, les rechercher avec grand soin, tant ils sont légers. Parfois, ils manquent totalement. On constate peut-être un retard de la sensibilité, une lenteur, une imprécision des mouvements. Ailleurs, on a cité des cas tout à fait opposés, avec de violentes douleurs irradiées ou des troubles fonctionnels de l'intestin et de la vessie (Habermann). Cunéo cite des troubles du sympathique, Bourcy et Laignel-Lavastine donnent des exemples de troubles du côté des plexus viscéraux ou intrapariétaux. Les parasthésies sont peut-être les troubles nerveux les plus fréquents. Petren avait constaté une diminution très considérable des différentes sensibilités, accompagnée d'une ataxie généralisée, etc... Tous ces troubles peuvent d'ailleurs être provoqués par des compressions médullaires dues à des fibromes des racines spinales, des gliomes médullaires, qui se rencontrent dans la maladie de Recklinghausen, de même que toute tumeur intracrânienne peut donner lieu à de la céphalée, des bourdonnements, etc..., tous symptômes de compression (Koch-Henneberg), etc... notre observation.

Plusieurs cas d'épilepsie essentielle et jacksonienne (Roux) ont été également cités. Nous verrons enfin, en étudiant la forme centrale de la neurofibromatose, quels sont, en clinique, les symptômes que l'on peut rencontrer du côté des organes de la vue et de l'audition.

b) Troubles psychiques et mentaux.

Au point de vue clinique, la neurofibromatose comporte un habitus spécial ; on rencontre presque toujours un facies hébété, empâté, chez le neurofibromateux ; l'intelligence laisse souvent à désirer. Il en est de complètement idiots, souvent leur instruction a été très difficile. Leur caractère, lui aussi, est parfois déséquilibré, les malades étant colères, emportés, fourbes ou méchants. Il est pourtant rare de signaler la neurofibromatose chez les aliénés (Naudascher) et il est évident que les troubles mentaux rencontrés peuvent être attribués le plus souvent aux localisations cérébrales ; l'on ne peut nier cependant qu'il existe, dans la plupart des cas de maladie de Recklinghausen, un état de dépression, de passivité, développé sur un fond de dégénérescence ou de débilité congénitale.

Dupouy et Branchel ainsi que Comby ont signalé des cas de neurofibromatose coïncidant avec une paralysie générale, et Babonneix déclare même que souvent la neurofibromatose est accompagnée de sclérose tuberculeuse du cerveau, que l'on tend à considérer également comme une malformation.

En résumé, fond débile, parfois tare psychique, sont deux états que l'on rencontre fréquemment chez le neurofibromateux,

c) Troubles glandulaires.

Les glandes endocrines peuvent être touchées dans la maladie de Recklinghausen. Chauffard, en 1896, attire l'attention sur cette question après avoir trouvé à l'autopsie d'un neurofibromateux une dégénérescence adénomateuse des capsules surrénales. Recklinghausen, Landowsky, Lahmann avaient déjà remarqué de la mélanodermie du type addisonien chez certains neurofibromateux ; de même, plus tard, Thibierge, Sarazenas, Bernard, etc... Si l'on joint à cela l'asthénie fréquemment constatée (Dupin, Dieulafoy), cédant même, d'après Revillod, au traitement surrénalien, la pigmentation des muqueuses

(Oddo, Labouverie, Julien), les troubles gastro-intestinaux (Cestan, Raymond, Mossié) et les phénomènes douloureux (Astraud, Spillmann, Revillod, Breton, etc.), nous comprendrons aisément la question posée par Revillod, reprise par Breton et Pic, à savoir s'il existe une relation de causalité entre le syndrome d'insuffisance glandulaire et la maladie de Recklinghausen.

Bosquet rapporte 7 cas très nets de maladie d'Addison accompagnant des neurofibromatoses. Ce ne sont d'ailleurs pas les seuls signalant quelque insuffisance glandulaire : Piollet parle d'insuffisance pituitaire, Meige et Feindel d'insuffisance ovarienne, Hoffmann d'insuffisance thyroïdienne.

Nous parlons dans notre observation d'hypertrophie très nette de l'hypophyse, et le fils de notre malade présente des signes évidents d'acromégalie ; Escher, Feindel, Mossié, Perthe, Piollet, Aloysio de Castro, Wolfsohn, etc., citent également des cas de maladie de Recklinghausen avec acromégalie.

Mais est-ce suffisant pour établir que la maladie qui nous occupe est due à une dystrophie d'origine pluriglandulaire de cause héréditaire (hérédosyphilis ou hérédotuberculose) ?

Nous aurons à revenir sur cette question en discutant la théorie glandulaire de la neurofibromatose.

d) **Troubles du squelette.**

Le squelette est particulièrement touché dans la maladie de Recklinghausen, et tout particulièrement la colonne vertébrale ; d'après P. Marie et Couvelaire, on rencontrerait : 1° *des lésions squelettiques du thorax* consistant en une spéciale mollesse des os de la cage thoracique, comparable à une sorte d'*ostéomalacie localisée*, ou encore de *cachexie osseuse* ; 2° *des lésions de la colonne vertébrale*, scoliose et xiphose dorso-lombaire entraînant une plicature du sternum, un aplatissement avec asymétrie du thorax et une asymétrie du bassin consécutives.

Parmi les autres auteurs ayant signalé des lésions du squelette, citons Adrian, Lion et Gasne qui décrivent des désordres

du rachis, Milian et Lévy parlent de déformation cranienne, Hoffmann, d'asymétrie véritable du massif facial et de nanisme; Feindel et Froussard notent du prognatisme; lehl, Leredde et Bertheraud, Spéransky, une voûte palatine ogivale; enfin même une absence de péroné est signalée par Adrian, Jeanselme; Proust et Darbois citaient un cas encore plus curieux de sarcome à myéloplaxes et Lecène expose (1) que la transformation fibreuse de la moelle osseuse avec décalcification progressive des travées pouvait se rencontrer dans la maladie osseuse de Recklinghausen. En 1891, Recklinghausen, dans le *Festschrift des Assistenten für Virchow*, a décrit cette ostéite sous le nom de « ostéite fibreuse déformante avec formation kystique et tumeurs multiples ».

e) **Troubles des muscles.**

On a noté de l'atrophie musculaire plus ou moins marquée (Lecleirc, Martin); de l'hypertrophie lipomateuse a été signalée par Jordan et Thomson. Durante en tire même une théorie pathogénique, par l'analogie qu'il découvre entre la névrofibratose et les myopathies primitives.

f) **Troubles des formations conjunctivo-élastiques.**

Ces troubles peuvent déterminer chez le malade une laxité articulaire remarquable et même des luxations spontanées (Klippel et Maillard); on s'explique, d'autre part, la fréquence des hernies chez les malades atteints de polynévromes; Bourget, Laignel-Lavastine ont signalé un cas de hernie du poumon dans la fosse sus-claviculaire. Nous avons observé dans le service de M. le professeur Cassaët une hernie du triangle de J.-L. Petit.

(1) Dans le même article, voir *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, 1921, p. 1073.

g) Troubles tégumentaires.

Outre la pigmentation normale du neurofibromateux, outre la mélanodermie étudiée plus haut, on peut rencontrer des lésions inattendues des téguments : de l'hypertrichose, tout d'abord, fréquente, siégeant au niveau des tumeurs cutanées, des lymphangiomes, des lipomes, et enfin des taches spéciales qu'Adrian intitule « plaques bleues ». Ce sont de petites taches d'apparence ecchymotique, à peine grandes comme une lentille, qui correspondent à des neurofibromes cutanés miliaires. Leur coloration semble provenir de la vascularisation intense à leur niveau. Pour Herxheimer et Bornemann, elles sont le stade de début des neurofibromes cutanés, parce qu'on y met régulièrement en évidence de petits neurofibromes, souvent de dimensions microscopiques. Merck décrit une modification de la peau encore inconnue avant lui dans la maladie de Recklinghausen, il s'agit d'atrophies bizarres de la peau, qu'il désigne sous le terme de *Leukoderma atrophicum*. Ce serait, d'après Hoffmann, une atrophie « primaire » précédée par rien. Peut-être les capsules surrénales joueraient-elles un rôle dans ces modifications tégumentaires ? Pollak et d'autres après Merk ont étudié cette atrophie.

h) Malformations et troubles divers.

Une série de troubles peuvent naturellement dépendre de la localisation des tumeurs ; c'est ainsi que Furet cite un malade ayant eu des troubles de la déglutition, par suite d'une localisation amygdalienne de neurofibrome et une compression de la veine cave inférieure est signalée dans un cas de fibrome des nerfs intercostaux (Cunéo). Dans d'autres circonstances, on relèvera des troubles fonctionnels : des urines pauvres en urée, riches en phosphates, en acide urique, prouvant un ralentissement de la nutrition, et enfin des altérations dans la composition du sang : polynucléose neutrophile, éosinophilie inconstante pouvant atteindre, d'après Gaillard, Lion et Gasne, jusqu'à 14 p. 100.

Si nous considérons, d'autre part, l'origine congénitale de l'affection qui nous intéresse, nous ne serons pas étonné de noter de nombreuses malformations : de l'épispadias (Generish), de la cryptorchidie (Heller, Jeauselme), un spina bifida (Bruns), de la polythélie (Feindel), l'absence d'un rein, avec utérus unicorne (Adrian), l'absence du côlon descendant (Generish), du nanisme (Habermann), de l'ectrodactylie (Apert et Cambassedes), etc.

Terminons enfin par certains troubles fonctionnels, de la dysménorrhée, de l'aménorrhée, de la spermatorrhée ou plus souvent encore de la frigidité, et nous aurons tracé un tableau à peu près complet des divers troubles que peut engendrer ou traîner dans son sillage la maladie de Recklinghausen.

III. Etude des formes de la neurofibromatose.

Nous avons construit un premier cadre classique, rigide, où la triade symptomatique de la maladie de Recklinghausen s'est trouvée à l'aise et normalement placée; nous avons ensuite établi un second cadre, plus vaste que le premier, dans lequel nous avons introduit les troubles, simples ou complexes, notés par les différents auteurs, au cours de la neurofibromatose; nous nous proposons maintenant, pour terminer ce tableau, de décrire les différents aspects sous lesquels la maladie qui nous occupe peut être aperçue.

Nous débiterons par les formes les plus simples de la neurofibromatose pour aller vers les plus complexes, dont la parenté avec le syndrome de Recklinghausen n'est pas encore reconnue par tous les auteurs :

- 1° Dermofibromatose ;
- 2° Neurofibromatose périphérique ;
- 3° Neurofibromatose et neuromatose centrales ;
- 4° Neurofibromatose généralisée ;
- 5° Névrome plexiforme ;
- 6° Neurofibrosarcomatose ;
- 7° Névrome. •

1° Dermofibromatose.

C'est en 1896 que le professeur Chauffard a donné le nom de « dermofibromatose pigmentaire » à un cas relevé par lui de maladie de Recklinghausen, uniquement caractérisée par des tumeurs cutanées, complètement indépendantes des nerfs adjacents, et une pigmentation généralisée. Cette forme fruste a été relevée chez bien d'autres malades depuis (1).

Y a-t-il complète intégrité du système nerveux cependant ? Il ne nous semble pas. L'on ne peut ainsi établir deux variétés cliniques et anatomiques, neurofibromatose d'une part, dermofibromatose de l'autre. Dans toute maladie de Recklinghausen, le tissu nerveux, est, malgré certaines apparences, touché. Nous admettons, avec Bertin, également opposé à cette dualité, qui affirme que dans toute tumeur cutanée il y a un névrome terminal ; avec Adrian et Hügel, qui déclarent que le diagnostic de maladie de Recklinghausen doit être fait, même s'il n'existe que des taches pigmentaires (à la génération suivante, le syndrome est parfois au complet), et enfin avec Høekstra Geert, défendant les mêmes idées, que la parenté entre cette forme fruste de la neurofibromatose et la forme complète et classique est indéniable.

2° Neurofibromatose périphérique.

C'est la maladie de Recklinghausen proprement dite, comprenant la triade classique sans tumeur centrale, pouvant se présenter sous des formes plus ou moins frustes : absence complète de pigmentation (Pastine) ; sans pigmentation en semis, ni taches lenticulaires (Feindel et Oppenheim) ; sans troubles psychiques, avec angiomatose ou tumeurs érectiles ; sous forme unilatérale (Kippel et Maillard), avec des localisations spéciales,

(1) Voir observations de Campana, Bastianelli, Karkowski, Hallopeau et Dainville, Jeanselme, Darier, Sarazanas, etc.

par exemple, uniquement intercostales (Souques-Alajouine et Lermoyez, etc.).

3° **Neurofibromatose centrale et neuromatose.**

Nous entendons par neurofibromatose centrale, les cas où il existe des néoplasies centrales multiples des nerfs centraux ou de la moelle épinière. Ce sont des cas où, en plus de la triade classique, il existe de multiples fibromes sur les nerfs craniens, sur les racines médullaires, provoquant des lésions et des troubles que nous étudierons plus loin.

A côté de ces cas de multiples fibromes, il existe, comme chez le malade faisant l'objet de l'observation de notre thèse, une tumeur centrale de la partie postérieure de l'encéphale généralement et située, non pas sur la pie-mère ou même sur la dure-mère, mais en pleine névroglie centrale. Notre malade en est un exemple très net (voir autopsie).

Nous adopterons, par conséquent, la classification de Martin.

D'après lui, il existe trois catégories de néoplasies centrales :

- 1° Les tumeurs solitaires que nous intitulerons « neuromes » ;
- 2° Les néoplasies centrales multiples limitées et à signes cliniques très discrets ;

3° La forme caractérisée et généralisée des neurofibromes (acoustique facial, etc.), sur laquelle nous nous étendrons davantage.

a) Les *neuromes* ont généralement un lieu d'élection particulier, la portion située entre la moelle allongée et le cervelet (Adrian) ; Henneberg et Koch ont attiré l'attention sur l'existence de ces tumeurs de la partie postérieure de l'encéphale qui sont plus fréquentes qu'on ne le croit, généralement solitaires, parfois, mais rarement, bilatérales. Ce sont les « *Kleinhirnbrückenwinkeltumoren* » des Allemands.

Funkestein décrit 6 cas de tumeurs ainsi situées dans les centres nerveux, mais seul le cinquième, diagnostiqué sarcome du cervelet, doit être étiqueté neurome.

Soyka, en 1877, notait une tumeur dans la fosse cérébel-

leuse. Courmont et Cade, plus récemment, décrivent une tumeur du cervelet qui, à l'examen anatomo-pathologique, donnait l'impression d'un sarcome globo-cellulaire à certains endroits, fuso-cellulaire à d'autres, et c'est à ce propos que Raymond déclare avec raison qu'il faut distinguer nettement les cas de maladie de Recklinghausen compliqués de neuromes ou tumeurs solitaires cérébrales, de ceux décrits par de nombreux auteurs (Cestan, Philippe, Oberthür) sous le nom de neurofibromatose centrale que nous étudierons plus loin.

Disons, pour terminer, que ces tumeurs, au point de vue histologique, sont d'une diversité extrême, on rencontre des sarcomes, des gliomes, des fibromes, etc... La névroglie peut donc être le siège de tumeurs, moins fréquemment peut-être que les formations séreuses et mésodermiques, périnerveuses, mais sans que l'on puisse en douter.

Ces tumeurs peuvent acquérir un volume énorme et l'on s'explique ainsi les phénomènes de compression et les syndromes aussi nets que ceux fournis par notre observation.

Nous ne saurions terminer ce paragraphe sans citer sur ces tumeurs les travaux de Jumentié, d'Askanazy, de Freifeld et de Rheinberger.

b) Si nous passons aux *néoplasies multiples, circonscrites, de petites dimensions*, nous voyons qu'elles revêtent des formes cliniques très discrètes. Ce sont, le plus souvent, de minuscules fibromes situés, soit au niveau de la dure-mère, du cervelet ou de la moelle, soit au niveau des racines médullaires. Ces minuscules fibromes disséminés restent sans signes cliniques et ne sont généralement reconnus qu'à l'autopsie (Paolo Lombardi Pellegrino, Trombetta).

c) *Forme complète ou généralisée de la neurofibromatose centrale.* — Cette classe de tumeurs comprend l'atteinte des nerfs craniens et de la moelle. Nous ne parlerons pas de la structure histologique de ces tumeurs, fort controversée, mais de leur localisation et des signes cliniques qu'elles peuvent provoquer.

Il semble que, en premier lieu, il nous faille citer l'acoustique; dans la totalité des cas de neurofibromatose centrale

cérébrale, la 8^e paire était lésée des deux côtés (Martin), et jusqu'à 1919, on ne saurait citer un seul cas dans lequel l'acoustique n'aurait pas été, soit d'un côté, soit bilatéralement, le siège d'une tumeur (Henschen). Donc, prédisposition première de l'acoustique. Parmi les autres nerfs de la base, mais dans une bien moindre proportion, citons le pathétique; viennent ensuite avec une égale fréquence, le facial et le glosso-pharyngien, puis l'oculo-moteur et le trijumeau; l'hypoglosse est rarement atteint; il existe enfin quelques exemples de tumeurs du nerf optique et du nerf olfactif (voir observation fort intéressante d'Anderson).

Notons, tout d'abord, deux particularités de cette forme centrale de la neurofibromatose :

1^o Certains malades présentent un syndrome d'atteinte double, alors qu'un seul côté est atteint (Berggrün, Raymond, Henneberg et Koch, Stoczynsky);

2^o Il y a parfois des signes cliniques restant inaperçus et particulièrement frustes pendant plusieurs mois.

Ces signes cliniques seront, en d'autres cas, évidents pour l'acoustique, troubles de l'ouïe, débutant par des phénomènes d'excitation, bruits et bourdonnements d'oreille, affaiblissement graduel de l'acuité auditive, conduisant à la surdité complète, parfois unilatérale au début.

Signalons (1) « l'importance de l'anacousie bilatérale au point de vue diagnostic différentiel entre les tumeurs ponto-cérébelleuses doubles ou solitaires ». Notons des vertiges quand la branche vestibulaire de l'auditif et ses prolongements dans le cervelet sont atteints. Les épreuves de Barany, du courant galvanique, de la chaise tournante, permettront de mettre en évidence ces symptômes (Bard).

Généralement, pas de nystagmus, et enfin il faut distinguer ces troubles propres de l'auditif et de ses branches d'avec ceux manifestant une atteinte spéciale du cervelet (Babinsky, Lévy, Valensi).

(1) Martin, Thèse de Genève, 1919.

Du côté du facial, on a noté de l'hémidéviation (Petren); des troubles de la sensibilité dans la région orbitaire quand il s'agissait du trijumeau; des troubles de la déglutition, du goût, de l'odorat : anosmie; de l'insensibilité de la cornée, etc..., pour les autres nerfs. Enfin Van Schewenstein a fait une étude spéciale des affections oculaires rencontrées dans la neurofibromatose; elles peuvent revêtir deux formes : soit une altération des membranes externes et annexes de l'œil, créée par la situation spéciale des néoformations qui donnent lieu à des inconvénients visuels ou esthétiques pouvant être supprimés par une intervention chirurgicale; soit une forme compliquée reconnaissant une origine endocranienne : papillite, stase papillaire, névrite optique, atrophie, amblyopie (Fehr et Jeanselme). Signalons également à ce sujet une observation fort intéressante de Humbert et Naville montrant l'existence d'un neurofibrome du nerf optique et de la rétine, visible à l'ophtalmoscope, détail qu'ils affirment être les premiers à avoir signalé et mettant l'oculiste à même de diagnostiquer, *de visu*, une neurofibromatose centrale.

Le siège des tumeurs sur les deux grands nerfs splanchniques (pneumogastrique et sympathique) entraîne l'apparition de troubles fonctionnels quelquefois graves : dyspnée, angoisse et palpitations quand le vague est lésé (Jullien); syndrome addisonien quand les neurofibromes atteignent le sympathique et ralentissent sa fonction au niveau des capsules surrénales. Mackie Whyte signale un sarcome du sympathique au cours d'une maladie de Recklinghausen. Weichselbaum, Brüchanow ont rencontré des tumeurs ganglionnaires surrénales relevant du domaine du sympathique.

Le sympathique cervical est souvent pris (Hoffmann). Enfin, c'est à l'envahissement du sympathique que seraient dues la dénutrition extrême du malade et les déformations squelettiques (Jullien).

Du côté des *nerfs rachidiens*, c'est une loi générale que la moëlle est surtout atteinte à ses deux extrémités : queue de cheval et moëlle cervicale (Adrian).

Beaucoup d'observations d'endothéliomes multiples de la dure-mère, de gliosarcomes de la moelle (Verocay, Sibley, Mossié et Cavalié, Soyka) ont été interprétées avec erreur, comme ayant une parenté avec la maladie de Recklinghausen. Nous devons être très réservé dans ces cas de névromes multiples de la moelle, de la dure-mère et même des ganglions spinaux (Zinna). Il y a néanmoins des cas de neurofibromatose spinale donnant lieu à des troubles *cliniquement* nets. Haushalter cite ainsi une observation d'un sujet porteur de fibromes cutanés avec troubles de la sensibilité et paraplégie spasmodique. Simon a constaté sur un de ses malades de la paraplégie spasmodique, de l'incontinence d'urine, et de la dissociation de la sensibilité; Schlesinger relève une observation de parésie progressive des extrémités avec troubles de la sensibilité; Wallner, tout récemment, trouve à l'autopsie d'un neurofibromateux des tumeurs multiples, adhérentes à la moelle de la région cervicale, dorsale et lombaire : néoplasies de la grosseur d'un pois, intimement soudées aux leptoméninges et paraissant en rapport avec les racines nerveuses; ce malade présentait des signes caractéristiques de compression de la moelle cervicale; Littlewood relate également une trouvaille d'autopsie où, à côté de multiples tumeurs disséminées sur tout le système périphérique, le canal spinal, la queue de cheval, la portion dure-mérienne, révélèrent une foule de petits fibromes; enfin Beriel et Viret apportent, dans un récent article, des vues très intéressantes sur « le mode de généralisation intrarachidienne des polynévromes » qu'il ne nous est pas donné de résumer ici.

Il est peut être utile de signaler également que, au cours de ces généralisations, les ganglions rachidiens restent indemnes (Beriel et Branche). Les métastases ont pourtant été notées dans la neurofibromatose centrale; Plehn cite le cas d'une jeune femme de 23 ans qui, à l'autopsie, présentait des tumeurs dans les méninges cérébelleuses, compliquées de métastases néoplasiques sur l'axe cérébrospinal.

Troubles des réflexes. — Ils ne présentent rien de constant; il est juste de signaler cependant que la sensibilité n'est jamais

abolie et que les réflexes patellaires ont été notés comme souvent exagérés (Petren), de même pour le Babinski (voir notre observation). L'analyse du liquide céphalo-rachidien enfin ne saurait prêter au diagnostic un concours bien efficace; il ne subit généralement aucune modification, sauf peut-être une hyperalbuminose, une coagulation spontanée, mais une lymphocytose nulle ou presque nulle (cf. Guillain, notre observation), 20 lymphocytes dans un cas rapporté par Sabrazès et Dubourg.

4° Neurofibromatose généralisée.

Les observations de neurofibromatose généralisée sont rares. Citons celle de Pin où le malade présentait, outre sa neurofibromatose cutanée et périphérique, des crises épileptiformes; dans notre observation, nous assistons au développement d'une neurofibromatose périphérique et d'une neuromatose centrale réunies.

Notons, en passant, que tous les organes du corps humain peuvent servir de terrain au développement des neurofibromes, aussi bien la joue, la langue (Tailhefer, Marie et Couvelaire, Kriegel, Plücken, etc.) que le pharynx (Furet) ou le larynx (Gerhard, Riesenfeld); les muqueuses n'échappent point à leur atteinte; de nombreux auteurs en ont relevé au niveau de l'estomac (Sangelli, Recklinghausen, Kyrieleis, Hausemann, Berggrün, P. Marie), au niveau de l'intestin grêle (Branca), des voies biliaires (Kyrieleis), de la vessie (Kyrieleis).

Il n'en a jamais été signalé au niveau des organes génitaux. Ce sont généralement des trouvailles d'autopsie, les signes cliniques restant très discrets.

5° Névrome plexiforme.

Verneuil, en 1857, étudia le premier cette affection; ses travaux inspirèrent la thèse de Margerin en 1867; ensuite différents auteurs (Delfosse, Laforgue) et en particulier de

l'École bordelaise (Meslet, Picqué, Arnozan) attachèrent leurs noms à des ouvrages forts complets sur cette forme spéciale de la neurofibromatose ; enfin Max Strauss, en 1906, donna de cette affection l'étude que l'on peut considérer comme étant la plus approfondie.

« Le névrome plexiforme, appelé encore névrome racémeux ou névrome régional, est l'extension d'une prolifération névromateuse à tout le territoire d'un nerf ou de plusieurs nerfs contigus, le caractère essentiel étant la systématisation » (Crouzon). Il peut se présenter sous trois aspects principaux :

1° *Tumeur mollusciforme*, ou *molluscum éléphantiasique*, de développement considérable, siégeant le plus souvent sur le tronc et les membres, avec quelquefois une pigmentation superposée ;

2° *Repli cutané* ou *pachydermatocèle*, ou dermatolyse, formant des replis ou bourrelets étagés les uns au-dessus des autres, pouvant également atteindre un développement important (malade de Wattenhall, portant son névrome sur le bras, comme un manteau plié — cas de Gouget —), cette masse peut donner l'aspect d'un paquet d'intestin grêle ; sur le cuir chevelu, le névrome plexiforme a pu être observé sous l'aspect d'éléphantiasis (Helmholtz et Cushing) ;

3° *L'éléphantiasis congénital*, ou « éléphantiasis congénital vera » [des Allemands, ou éléphantiasis névromateux, opposé aux éléphantiasis d'origine lymphatique. C'est une forme digne d'attirer l'attention, où la peau de la région intéressée, parfois normale, est plus souvent gaufrée, hypertrophiée et infiltrée d'une infinité de fibromes micro et même macroscopiques, qui modifient son volume et ses conditions de résistance et d'élasticité.

Le névrome plexiforme n'est pas très fréquent. Strauss, qui avait réuni tous les cas publiés à cette époque (1906) et quelques autres, était resté en deçà de la centaine. Askanazy reste convaincu cependant que ces névromes restent souvent inaperçus et que leur nombre devrait être plus élevé si l'examen en était plus attentif.

Le siège du névrome plexiforme, d'après les statistiques de Thomson, se rencontrerait avec la fréquence suivante :

Tempe, tronc, paupières supérieures, 18 cas;

Nuque et région rétro auriculaire, 14 cas;

Nez et joue, 4 cas;

Menton et partie antérieure du cou, 5 cas;

Thorax et dos, 8 cas;

Extrémités, 9 cas.

Il est le plus souvent sous-cutané, bien qu'il puisse atteindre les régions profondes : la plèvre, dans un cas de Pomorski ; on en a cité intéressant les nerfs craniens et les nerfs spinaux (Vazely), le périnée (Tartarin, cité par Cornil et Ranvier).

Cliniquement, le névrome plexiforme est le plus souvent congénital, se manifestant à la naissance ou peu après. L'hérédité, tantôt homologue, tantôt alterne, joue également son rôle ici ; Barkow, Chélius, cités par Cornil et Ranvier, ont vu des traumatismes le faire apparaître. Le névrome plexiforme se présente *sous l'aspect* d'un paquet de cordons, qui offre, à la palpation, la sensation d'un agglomérat de vers ou d'un « énorme varicocèle dont les veines seraient oblitérées par des caillots » ; cette comparaison a du reste suggéré le nom de « névrome cirsoïde » qui lui a été donné par Brüns (de Tubinghem). *Le volume* de ces névromes est variable depuis celui d'une châtaigne à celui des deux poings ; il peut atteindre des proportions encore plus considérables quand il se présente sous la forme de pachydermatocèle ou d'éléphantiasis.

L'évolution de ces tumeurs est lente (cas du joueur d'orgue, cité par Verneuil, qui avait 62 ans, et chez qui le névrome évoluait depuis 52 ans), mais la dégénérescence maligne survient parfois et la transformation en sarcome (dans 8 p. 100 des cas, d'après Picqué) peut aggraver le pronostic.

Quels sont les rapports de cette affection avec la neurofibromatose ?

Tout d'abord, il peut y avoir coexistence des deux affections. Nombreuses sont les observations de cette coexistence. Brüns, Keen et Spill, Helmholtz, Adrian, Wegelin en sont les princi-

paux rapporteurs. Thomson l'a constaté 13 fois sur 20, soit 65 p. 100 des cas. Brüns, Keen et Spill, Helmholtz, Adrian, Wegelin ont également relevé cette coexistence dans de nombreux cas. Dans d'autres observations (Rapek, P. Marie et Moutier), les divers membres d'une famille étaient atteints différemment, l'un était un neurofibromateux, l'autre ne présentait que l'affection faisant l'objet de ce paragraphe.

Notons peut-être la seule différence avec la maladie de Recklinghausen : les tumeurs, dans cette dernière affection, sont égrenées en chapelet, le long des nerfs, alors que lorsqu'il s'agit de névrome plexiforme, les troncs nerveux sont pris dans toute leur étendue et dans tout un territoire. On pourrait citer des formes de passage (cas d'Aschoff) où le médian était devenu aussi gros que le nerf sciatique. Une des plus saisissantes analogies entre les deux affections est celle-ci : dans le névrome plexiforme, le bout périphérique du nerf, dont le tronc en amont est le siège de la tumeur, parfois volumineuse, qu'est le névrome, ne dégénère pas. Il en est de même dans la neurofibromatose, où les tumeurs en chapelet ne semblent nuire en aucune façon aux filets nerveux placés en aval.

Quel est le sort des fibres nerveuses dans la tumeur ? Il y aurait, croit-on, simplement allongement de ces fibres pour qu'elles puissent s'adapter aux nouvelles conditions d'existence que leur fait le tissu conjonctif poliféré. Bonnard et Lacroix (cités par Cornil et Ranvier) ont vu des fibres sans myéline ; Cornil et Ranvier auraient constaté la présence de cellules nerveuses incluses dans la tumeur ?

En résumé, coexistence fréquente des deux affections, maladie de Recklinghausen et névrome plexiforme ; développement plus considérable quand il s'agit de névrome plexiforme de la tumeur nerveuse, signes cliniques identiques ; il semble donc équitable de faire rentrer cette affection dans le cadre de maladie de Recklinghausen, c'en est une variété importante, on pourrait même, semble-t-il, l'ajouter comme élément quatrième à la triade classique.

6° Neurofibrosarcomatose.

La neurofibromatose peut se présenter sous la forme clinique sarcomateuse; cette variété de la maladie de Recklinghausen a été étudiée surtout par Cestan.

Il en distingue deux formes :

1° *Une forme primitive*, qu'il divise en deux parties : a) le sarcome *solitaire*, ou bien des méninges, ou bien de la substance nerveuse proprement dite; b) la sarcome *diffus*, se présentant sous l'aspect d'une méningite sarcomateuse ou d'une neurofibromatose. Dans cette variété, on peut constater la présence de modules cérébraux, médullaires, radiculaires et même d'infiltration des nerfs périphériques.

Cette forme primitive, pour Cestan, mérite d'être rapprochée de la maladie de Recklinghausen, dont elle paraît constituer une variété maligne et à évolution rapide.

D'après cet auteur, tous les éléments de soutien du système nerveux central et périphérique participent d'emblée à l'évolution sarcomateuse. Les cylindres-axes et les cellules nerveuses, éléments nobles, sont comprimés et détruits par la prolifération sarcomateuse. — Les localisations, d'emblée encéphaliques, ont été étudiées par divers auteurs (Raymond et Claude, Mossé et Cavalié, Paton, Raviard); mais il ne faut pas oublier de signaler que cette forme primitive n'a pas été reconnue par tous comme certainement parente avec la maladie de Recklinghausen. Lhermitte et Guccione, d'une part, Lhermitte et Dumas, de l'autre, ont montré que, dans certains cas, il s'agissait de neurogliomatose et non d'une neurofibrosarcomatose; à cela Cestan a répondu d'ailleurs qu'il ne fallait pas confondre et prendre le gliosarcome, qui est en réalité un sarcome solitaire de la substance nerveuse, pour un gliome proprement dit.

2° *Forme secondaire*, ou déviation maligne d'une neurofibromatose. Doc, Delore, Girart, Berger, Poisson, Vignaud ont cité ainsi des cas de transformation sarcomateuse de la neurofibro-

matose d'un nerf périphérique. Quand un nodule fibromateux, et tout spécialement la tumeur majeure, présentera brusquement un développement rapide et deviendra le siège de douleurs spontanées, vives; quand il deviendra chaud, rouge, d'aspect enflammé, on pourra songer à la dégénérescence sarcomateuse; plusieurs nodules peuvent également dégénérer simultanément; cette dégénérescence peut aussi bien atteindre les fibromes éloignés que ceux qui sont les plus rapprochés et épargner les fibromes intermédiaires; enfin, on peut observer des sarcomatoses généralisées au cours d'une maladie de Recklinghausen (Franchet).

Cette dégénérescence s'observerait dans 16 p. 100 des cas, d'après Thomson, ou dans 12 p. 100, d'après Hoffmann. Elle serait due, dans la plupart des cas, « à une faiblesse congénitale du système nerveux qui prédispose les individus atteints de neurofibromatose à la production et à la généralisation des tumeurs telles que les sarcomatoses » (Lapeyre et Labbé).

Signalons l'influence toute spéciale des opérations pratiquées chirurgicalement; sur les neurofibromes, l'on voit souvent l'intervention sanglante donner un coup de fouet au processus pathologique et faire éclore de nouvelles tumeurs dans tout le domaine des nerfs périphériques (V. Bünger et Habermann, cités par Aschoff). Plus on opère, plus la maladie s'accroît, et, s'il n'y a pas de dégénérescence, il y a tout au moins récidive.

Notons enfin un détail que Hoffmann souligne avec raison, c'est que la formation de ces sarcomes semble être indépendante de l'influence du système nerveux, car, même après la section d'un tronc nerveux, les sarcomes peuvent se développer sur sa portion périphérique.

7° Névrome.

Nous avons essayé de décrire les différentes formes que peut revêtir la maladie de Recklinghausen et d'établir le plus nettement possible les liens étroits qui les unissent les unes aux

autres, montrant ainsi qu'il n'y avait pas une neurofibromatose immuable dans sa forme, mais que l'atteinte des divers territoires du système nerveux créait à la même affection des visages variés. Nous abordons maintenant un chapitre discuté, celui du névrome.

Il n'y a névrome, dit Virchow, que là où il y a néoformation réelle de tissu nerveux. Or, il existe des cas, semble-t-il, où cette néoformation a été nettement reconnue. Ils sont peu nombreux : Cunéo n'en relate que 26 ; Kauffmann, Whitfeld, Petren, Benda en ont décrit ; Knauss a vu des cellules ganglionnaires et des fibres amyéliniques (Askanazy en reconnaît toute la difficulté) ; Lhermitte a décrit des gliofibromes ; von Bergmann va plus loin encore et décrète que les névromes plexiformes sont les névromes vrais ; le domaine du sympathique semblerait, à lui seul, en fournir, et particulièrement les ganglions surrénaux (Weichsehnann, Brückhanow, Hoffmann).

Mais quelle parenté existe entre la maladie de Recklinghausen et les névromes ? Faut-il dire, avec Cunéo, que la maladie de Recklinghausen ne serait qu'un polynévrome ? Faut-il dire, avec Bertein, que, à l'heure actuelle, nous sommes loin de la théorie exigeante de Virchow, que le névrome comprend l'immense majorité de ces tumeurs non différenciées, qu'un simple tissu fibreux, banal aboutissant d'un néoplasme, ayant débuté aux dépens des fibres nerveuses propres, mais ayant subi une déchéance caractéristique et une transformation maligne, constitue ? Nous ne saurions prendre parti dans ce débat qui touche à la pathogénie de la neurofibromatose et sur laquelle nous aurons occasion de revenir.

Notons seulement que l'image clinique de ces névromes est peu connue. Il n'y a souvent aucun symptôme (Knauss) ; parfois, il y a de graves dérangements de la sensibilité, de la motilité et des réflexes (Busse). Si ces névromes sont de grande taille, occupant la région de l'hypocondre, il est tout naturel qu'ils amènent des troubles variés de compression et il semble que leur apparition dès le jeune âge soit la règle (Busse). Terminons, en disant enfin que la moëlle et le sympathique semblent être les seuls domaines possibles de ces névromes,

Pour conclure, disons ceci : là où il n'y aura que névrome, sans les autres signes de la neurofibromatose, il est difficile de lier les deux affections ; là où les névromes seront multiples, ils pourront représenter une neuromatose ganglionnaire généralisée, parente de la neurofibromatose généralisée, et enfin que, là où il sera découvert un névrome pur au cours d'une maladie de Recklinghausen, la parenté des deux affections ne pourra être mise en doute.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Recklinghausen, dans les cas où le syndrome est au complet, est relativement facile, il faut ignorer cette affection pour ne point y penser d'emblée ; mais d'un autre côté, les formes frustes sont fréquentes et la triade symptomatique peut n'être point toujours au complet.

a) *Les tumeurs cutanées* doivent être différenciées :

1° Des gommes cutanées, syphilitiques ou tuberculeuses que l'évolution, le siège et l'étiologie feront aisément reconnaître ;

2° Des adénopathies de la maladie de Hodgkin qu'un simple examen du sang et de l'engorgement ganglionnaire suffira à écarter ;

3° Des molluscum généralisés multiples sans nœvi et sans tumeurs des nerfs, ou des molluscum circonscrits, simples tumeurs fibreuses de la peau ;

4° Des lipomes, soit des lipomes en collerette de P. Marie, soit des fibrolipomes, de forme moins sphérique, plus allongée, que les tumeurs cutanées ; soit des lipomes se présentant sous la forme de lipomatose multiple symétrique de Desnos ; soit des neurolipomes d'Alsberg, dont la confusion sera facilitée par la fréquence des cas de neurofibromatose avec unique symptôme : les fibromes le long des nerfs ;

5° Des cysticerques ladriques qui se déplacent et s'effacent spontanément ;

6° De la verruca peruviana qu'on ne voit jamais dans nos climats et dont les tumeurs prédominant aux membres et au cou peuvent se résorber ou se traduire dans leur forme chro-

nique par des nodules cutanés durant des mois et quelquefois plusieurs années;

7° De la forme nodulaire de la maladie de Dercum qui ne se rencontre guère avant 40 ans et dont les tumeurs multiples, molles et élastiques, apparaissent avec des phénomènes inflammatoires et douloureux très marqués, et sont uniquement hypodermiques;

8° De la sarcomatose cutanée à noyaux multiples (Kaposi, Perrin) qui présente uniquement des noyaux intradermiques et dont l'évolution est beaucoup plus rapide;

9° Des tuberculoses sarcoïdes multiples sous leur forme :
a) cutanée (Bereck), petits nodules durs siégeant en plein derme (épaules, membres, face); b) sous-cutanée (Darier et Boursy), nodosités hypodermiques siégeant aux flancs, aux lombes ou aux épaules; c) en plaques (Pastier) dont la ressemblance est beaucoup plus lointaine;

10° Des verrues, kystes sébacés et dermoïdes ou hydatiques dont la discussion ne semble pas devoir se poser.

b) *Les troubles pigmentaires* seront rarement confondus avec ceux de la maladie d'Addison, nous avons vu cependant que les deux affections peuvent être présentes à la fois chez le même malade et qu'il pouvait exister une forme uniquement pigmentaire de la maladie de Recklinghausen; dans ces cas, la présence de taches sur les muqueuses, l'asthénie, l'hypotension artérielle, la présence du signe de la raie blanche de Sergent, et tous les autres signes de la maladie d'Addison feront jaillir le diagnostic; il faudra, pour plus de sécurité, rechercher avec soin les tumeurs cutanées ou nerveuses.

En général, il y a prédominance et préapparition des symptômes de neurofibromatose sur ceux de l'addisonisme.

Plus faciles à éliminer seront les diagnostics d'avec les autres mélanodermies : diabète bronzé, paludisme, phthiriasique (cas récent de Florand, Nieaud et Froment).

Thibierge, Wessenbach et Feil citent 1 cas de nævocarcinome faisant penser à la maladie de Recklinghausen.

c) *Les tumeurs des nerfs* pourront être quelquefois confon-

dues avec les lépromes, mais la lèpre s'accompagne de troubles graves de la sensibilité, d'un facies léonin, de troubles trophiques, d'une pigmentation cuivrée, etc... ; de plus, les notions étiologiques et la recherche du bacille de Hansen lèveront les doutes.

Les lésions de la névrite hypertrophique sont loin d'être identiques à celles de la neurofibromatose, les nerfs ne présentent point le même épaissement et la neurofibromatose ne provoque jamais de lésions de dégénérescence. Nous avons vu quels étaient les rapprochements à faire entre les névromes purs, les tumeurs centrales et la maladie de Recklinghausen ; il existe une forme centrale de la neurofibromatose indubitable et le diagnostic de la tumeur, de sa nature et de son siège peut souvent être fait cliniquement, mais il ne faudra pas confondre la neurofibromatose spinale, par exemple, avec le mal de Pott ; nous savons également que des troubles nerveux de toute nature ont été relevés chez les neurofibromateux, épilepsie, paresthésies, paraplégies, dissociations de la sensibilité, tous symptômes pouvant dériver de compression ou de destruction des centres nerveux par le processus neurofibromateux. Il faudra songer, en présence de ces symptômes, à la possibilité de noyaux intracrâniens ou intrarachidiens.

Enfin il faut se souvenir que la dégénérescence maligne de la neurofibromatose est toujours possible, et ne pas confondre ces sarcomes secondaires avec les sarcomatoses primitives.

ÉVOLUTION. DURÉE. PRONOSTIC

La maladie de Recklinghausen constitue-t-elle une véritable maladie s'accompagnant de troubles fonctionnels et généraux, toujours identiques, et évoluant d'une façon caractéristique?

Il ne semble pas. Une maladie capable de constituer une entité morbide est caractérisée par des lésions qui se révèlent par des symptômes, suivent une évolution, arrivent à des fins déterminées quoique variables, dépendant des formes qu'elles présentent. Ici, rien de semblable.

Il y a bien un ensemble de lésions formant un type constant, mais à ces lésions ne se rattache aucun ensemble de troubles pathologiques et ceux qu'on y rencontre ont quelque chose de fortuit qui en fait l'expression d'une des manifestations locales de la neurofibromatose plutôt que de la neurofibromatose elle-même.

La neurofibromatose, en résumé, n'est pas une maladie déterminée dans sa forme; son évolution se fait par poussées successives, tel symptôme pouvant apparaître avant l'autre; sa durée est tout à fait indéterminée; le malade atteint de névrome plexiforme vivra certes beaucoup plus longtemps que celui atteint de neurofibromatose centrale. Son pronostic, enfin, est subordonné aux complications et aux localisations des neurofibromes.

TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement spécifique de la neurofibromatose. La conduite à tenir est d'ordre médical ou chirurgical.

Médicalement, il ne faut pas manquer d'avoir recours aux toniques. En présence d'un syndrome glandulaire, on peut avoir recours à la médication opothérapique. Revillod, Pic et Rebattu rapportent des observations de malades améliorés par l'extrait surrénalien. Wise rapporte qu'un auteur anglais a vu trois cas de maladie de Recklinghausen entièrement guéris (?) par l'extrait thyroïdien. Dans l'ordre des médicaments, Aymes cite une observation de malade amélioré par le chlorate de magnésie (2 grammes par jour), etc...

Le traitement par la fibrolysine de Fenton a été en général nul; dans un seul cas, ce dernier auteur a vu se transformer les petites tumeurs cutanées en sacs vides. La radiothérapie n'a jamais donné de résultats (Pin); l'électrolyse et la cautérisation ont été essayées sur les nævi pigmentaires et pilaires, lorsqu'ils n'atteignaient pas de grandes dimensions.

Chirurgicalement, on peut intervenir dans certains cas :

1° Dans les tumeurs des nerfs périphériques causant des troubles fonctionnels, tels que douleurs vives, etc...;

2° Parce que les tumeurs centrales exercent des troubles de compression. Garré, Lecène citent des observations de tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux opérées;

3° Dans les cas de tumeurs volumineuses, majeures ou royales, occasionnant une véritable gêne, en raison de leur volume (Moutet et Planteau) ou de la disgrâce qu'elles provoquent, à la figure par exemple (Audry, Lacroix, Ollier, etc...);

4° Dans les cas de névromes plexiformes l'exérèse ne guérit pas complètement les névromes, mais ne semble pas en favoriser les récidives ultérieures. Il faut parfois faire l'intervention en plusieurs temps, en raison des dangers, surtout chez les enfants ; quelquefois il faut aller jusqu'à l'amputation (Thibierge). Il y a des cas malheureux (Laughnane). Par contre, Billroth déclare avoir pratiqué avec succès une vingtaine d'interventions pour névrome plexiforme ;

5° Dans les cas de dégénérescence maligne. On sait que l'intervention peut hâter la transformation des nodules, mais il semble bien qu'en certains cas, elle n'ait fait que hâter cette transformation déjà commencée par des métastases déjà existantes ; mais le pronostic étant grave de toute façon, l'exérèse peut être utile. Elle nécessite, en certains cas, des résections complètes de troncs nerveux ; Mackensie extirpa ainsi le grand sciatique dans presque toute son étendue.

On peut rétablir la continuité du nerf par neuroplastie, par dédoublement des extrémités.

Cette neuroplastie ne doit être pratiquée qu'au bout d'un certain temps à cause des récidives, mais il est à remarquer que les résultats opératoires de ces neuroplasties sont particulièrement brillantes (Cunéo).

Signalons, pour terminer, les bienfaisants effets, dans certains cas, de la ponction lombaire ; c'est ainsi que dans notre observation, notre malade, présentant une tumeur cérébelleuse, a réclamé, à la suite d'une ponction qui l'avait amélioré au point de lui permettre de se lever et de vaquer à ses occupations, une seconde et une troisième ponctions, qui chaque fois provoquait un arrêt dans les céphalées parosystiques qui le tenaillaient.

OBSERVATION INÉDITE

(*Hôpital civil de Rochefort-sur-Mer*).

MM. BARTHE et DE MARQUEISSAC (1)

Avec **ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE**

MM. le professeur SABRAZÈS et DE MARQUEISSAC.

L. M..., âgé de 42 ans, fossoyeur, entre à l'Hôpital civil de Rochefort-sur-Mer, le 31 janvier 1922, pour des troubles nerveux d'ordre paraplégique. Le billet d'entrée à l'hôpital porte le diagnostic de « manifestations tabétiques (?) ».

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES :

Un grand-père paternel serait mort, très jeune, d'affection inconnue, mais le malade est très affirmatif : « Il avait des taches foncées sur tout le corps », ainsi que des tumeurs multiples à la surface du tégument cutané.

Père mort, à 55 ans, d'un ictus; il aurait présenté, d'après le malade, des taches et des tumeurs sur la peau; de plus, cet ictus aurait été précédé, un an auparavant, de symptômes d'affaiblissement mental, avec mélancolie et troubles parétiques.

Rien à signaler du côté de *la grand'mère* et de *la mère* du malade.

Le malade a eu *un frère* et *deux sœurs*; ce *frère* serait mort, à l'âge de 18 mois, des suites d'une méningite (?) qui aurait duré quelques jours; *une sœur* morte à l'âge de 22 ans, trois jours après un ictus,

(1) Nous ne saurions trop remercier également notre camarade et ami, M. le Dr M. Lemoyne, qui a pu suivre de près le malade faisant l'objet de cette observation et nous donner tous renseignements utiles.

à la suite duquel on aurait constaté des mouvements choréiques et une hémiplégie gauche ; elle présentait également des taches pigmentaires.

La deuxième sœur vit actuellement, nous l'avons examinée, et elle ne présente, pour le moment, aucun trouble viscéral ou nerveux, mais l'on constate sur son tégument de nombreuses taches pigmentaires ; pas de tumeurs cutanées ou nerveuses.

L. M... a un fils âgé de 5 ans. L'on est frappé, à l'examen de cet enfant, de la dimension volumineuse de son crâne.

Ce crâne est natiforme et mesure 56 centimètres de circonférence. De plus, cet enfant présente une adiposité très accentuée, des extrémités, pieds et mains, très développées, ses testicules sont petits ; il est affligé d'un état intellectuel affaibli, il ne parle pas ou parle comme un enfant de 2 ans. Son corps est recouvert de nombreuses taches pigmentaires et sur le prépuce, on relève une petite tumeur cutanée, de la grosseur et du volume d'un pois ; cette tumeur est molle, flasque, la peau qui la recouvre est ridée et assez dure au toucher. Cette tumeur a été extirpée chirurgicalement.

Topographie des taches pigmentaires de cet enfant :

En avant : *Cou* : Taches, de couleur café au lait, très petites, sur la région latérale droite, deux grosses taches plus foncées sur la face antérieure.

Tronc : Trois taches de la surface d'une pièce de 50 centimes au niveau de la région épigastrique, une au niveau de la région de la fosse iliaque droite.

En arrière : *Nuque* : Semis de petites taches de coloration variable (du café au lait au brun foncé).

Tronc : Tache au niveau de la fosse sus-épineuse gauche. *Membres inférieurs* : A l'union du pli fessier et de la cuisse droite, tache pigmentaire brune de la surface d'une pièce de 50 centimes.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

Le malade serait né à terme ; début des premiers pas : 9 mois ; dentition accomplie à l'âge normal ; il aurait été atteint, à 1 an 1/2, d'une affection oculaire qui aurait duré dix-huit mois et qui aurait nécessité un long séjour à la chambre obscure ; depuis, il présente une acuité visuelle très diminuée.

L. M... a été à l'école jusqu'à l'âge de 10 ans, où il aurait appris comme ses camarades. Apprenti, il aurait été employé successivement chez un imprimeur, un serrurier, enfin à l'arsenal de Rochefort; on remarque, à cette époque, qu'il est maladroit de ses mains, et que son intellect est bien au-dessous de la moyenne; à l'arsenal, où on lui a confié le métier de riveur, on constate qu'il ne peut même pas exécuter un travail exigeant tant soit peu d'adresse. Il lui arrive de se frapper sur les doigts ou à côté du rivet. Jamais il n'a pu gagner le total de son salaire de quinzaine (renseignements donnés par la famille).

Renvoyé de l'arsenal, il ne peut trouver de travail, et c'est ainsi que la mairie finit par l'occuper en tant que fossoyeur.

A été réformé pour myopie.

A 22 ans, pleurésie gauche qui a duré quatre mois.

A 28 ans a été hospitalisé pour une affection douloureuse de l'estomac à forme hyperchlorhydrique.

Le malade nie tout antécédent syphilitique, déclare n'avoir jamais eu de blennorragie, mais c'est un éthylique non douteux.

Le 16 décembre 1921, en manœuvrant une pioche, il ressent brusquement une douleur très vive au niveau du 9^e espace intercostal gauche. Cette douleur persistante nécessite l'arrêt de son travail et il se fait soigner pour déchirure des muscles intercostaux (?).

Dans la nuit du *8 au 9 janvier 1922*, il est pris de céphalée intermittente, paroxystique, localisée à la région occipitale; cette céphalée s'établit peu à peu d'une façon continue, le malade accomplit cependant son travail pendant les deux jours qui suivent, mais subitement s'installent des douleurs à caractères fulgurants dans les membres inférieurs, avec sensation de lassitude et de faiblesse musculaire.

Le 11 janvier, au matin, en se levant, le malade présente des troubles très accentués de l'équilibre : titubation et oscillation; il se rend à son travail, mais deux heures après, il doit l'interrompre, la station debout est rendue impossible et les membres inférieurs semblent paralysés.

On le traite par un vésicatoire au niveau de la région occipitale et par une médication antispasmodique; enfin son état étant loin de s'améliorer, *le malade entre à l'hôpital le 31 janvier 1922*.

EXAMEN A L'ENTRÉE :

Le malade est confiné dans son lit, très asthénisé.

Crâne : Crâne de dimensions au-dessus de la normale (62 centimètres), front olympien, maxillaire inférieur très développé, oreilles larges et étalées, carie dentaire généralisée, voûte palatine non ogivale.

A l'examen de la gorge, on relève une tache ardoisée foncée, de la surface d'un pois, sur le pilier antérieur gauche.

Face : On note la présence d'une tumeur hémisphérique, sessile, dans la moitié externe de la région palpébrale inférieure gauche, près de l'angle externe de l'œil gauche. Cette tumeur est mobile avec les téguments qui la recouvrent, de consistance assez dure.

Cou : Quelques taches pigmentaires.

Tronc : On observe de très nombreuses taches pigmentaires, de surface variable; quelques-unes atteignent les dimensions d'une pièce de 5 francs; leur coloration varie de la couleur café au lait au brun foncé; de multiples tumeurs sont éparses sur le tronc, en avant et en arrière, mais principalement à la base du thorax: certaines ont le volume d'une noisette, d'autres à peine celui d'une lentille; certaines sont dures au toucher, d'autres sont molles et laissent pénétrer le doigt à l'intérieur comme dans un orifice à l'emporte-pièce.

Au-dessus et en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure gauche existe une tumeur de la grosseur d'un œuf de poule; cette tumeur est pédiculée et entre manifestement dans la classe des *molluscum pendulum*; elle est flasque, molle au toucher, la peau semblant trop grande pour son contenu. Au palper, on perçoit nettement une sensation de noyaux indurés dans la profondeur de ce molluscum. Depuis le plus jeune âge du malade, cette tumeur existe; elle a augmenté de volume avec les années, elle est la première en date, c'est la tumeur royale.

Au niveau de l'hémithorax droit, la palpation des 5^e, 6^e, 7^e espaces intercostaux permet de constater l'épaississement des filets nerveux superficiels.

Membres supérieurs :

a) *Membre gauche* : Au niveau du bras et de l'avant-bras, nom-

breuses taches pigmentaires sont relevées, variant comme coloration du café au lait au brun foncé, de la surface d'une lentille en général; une plus grande est située au niveau de l'espace pectoro-deltôïdien; de plus, sont éparses quelques tumeurs cutanées de la dimension d'une grosse tête d'épingle; ces tumeurs sont dures, mobiles avec la peau; une plus volumineuse, de la grosseur d'une noisette, est située à la face postérieure du bras; elle est molle et pédiculée.

Les mains sont courtes, épaissies; les doigts sont gros, boudinés, la main rappelle celle de l'acromégalique.

b) *Membre droit* : On constate la présence de très nombreux nævi ou taches pigmentaires de même caractère que celles déjà décrites. A la face postérieure du coude, il y a une tumeur de la grosseur d'un œuf de pigeon, sessile et très molle, qui se laisse pénétrer par le doigt.

A l'union du tiers moyen et supérieur du bras, au niveau de la gouttière, du paquet vasculo-nerveux, existe une tumeur du volume d'une amande; cette tumeur n'est pas adhérente à la peau; elle est dure et paraît attachée à un organe profond; elle est excessivement douloureuse à la palpation et la douleur se transmet aux deux derniers doigts de la main et dans toute la zone du cubital. Dans la gouttière olécraniennne, ce nerf paraît d'ailleurs épaissi et monoliforme.

Membres inférieurs : On relève un grand nombre de taches pigmentaires et de tumeurs cutanées analogues à celles du tronc; parmi ces tumeurs, les plus grosses ne dépassent pas le volume d'une noisette. On ne relève pas la présence de tumeur sur le trajet d'un des nerfs de la jambe ou du pied.

Organes génitaux : Semblent avoir eu leur développement normal; les testicules ont conservé leur entière sensibilité à la pression.

EXAMEN DU SYSTÈME NERVEUX :

Le malade présente, outre ses troubles cutanés, des troubles du système nerveux.

Troubles statiques (1) : Le malade est confiné dans son lit, il se

(1) Nous avons observé dans l'examen des troubles nerveux de notre malade le plan ordonné par Lévy-Valensi.

lève avec hésitation et difficulté ; si on le met debout, il ne peut conserver cette position et se laisse choir.

Tremblements :

a) *Membres supérieurs* : Il existe un tremblement menu assez rapide, s'atténuant par la volonté dans l'attitude du serment ;

b) *Membres inférieurs* : Hypertonie musculaire ; le malade exécute difficilement, par secousses, les différents mouvements des divers segments, secousses musculaires traduisant les réflexes toniques déficients (astasia).

Troubles des mouvements actifs :

a) *Tremblement kinétique* : Il existe un tremblement intentionnel, peu marqué au début du mouvement et s'exagérant ;

b) Il existe de l'*hypermétrie*, de l'*asynergie* et de l'*adiadococinésie* (ou perte de la faculté d'associer des mouvements successifs).

Membres supérieurs : Si l'on oppose une résistance au fléchissement de l'avant-bras sur le bras et si on abandonne le membre, le mouvement freinateur des extenseurs antagonistes n'existe pas et le malade vient se frapper l'épaule.

La préhension d'un objet est hésitante des deux côtés ; la main s'ouvre trop et l'objet est saisi brutalement (André Thomas et Jumentié).

Le signe de l'index sur le nez (Babinski) existe ; le malade dépasse le but et va heurter de son doigt l'oreille ou le front ; le signe du trait horizontal (Babinski) est positif ; le malade dépasse toujours le cadre tracé par les deux raies verticales ; dans la recherche de la supination de la main (Babinski), le bord cubital de la main gauche s'élève davantage que celui de la main droite ; enfin, dans la recherche de l'adiadococinésie, le mouvement du jeu des marionnettes est ralenti à gauche.

Membres inférieurs :

Épreuve du talon : Si on fait atteindre un des genoux par le talon du membre opposé, le talon se porte en arrière et atteint enfin le genou après un deuxième ou troisième essai infructueux (Babinski).

Dans l'*épreuve de l'agenouillement*, le genou s'élève avec excès et heurte violemment la chaise (hypermétrie). Le malade étant assis, si

on l'invite à toucher du pied un objet placé à 50 centimètres du sol, le malade fléchit trop la cuisse sur le bassin et va frapper violemment du bout du pied l'objet désigné (Babinski). Ce signe est particulièrement caractérisé du côté gauche chez notre malade.

Troubles de la marche : Le malade tombe s'il n'est pas soutenu, il ne peut marcher, et quand il essaie de se lever, le tronc est rejeté en arrière, violemment; il n'existe pas de paralysie, cependant, des membres inférieurs, et nous avons vu plus haut comment le sujet exécute difficilement, avec brusquerie il est vrai, les différents mouvements ordonnés.

Troubles de la parole : La parole est monotone, saccadée, il existe un peu de bégaiement et un peu de bredouillement.

Troubles de l'écriture : Le malade fait des mouvements démesurés de la main pour exécuter les caractères qu'on lui demande d'écrire, « il met des virgules là où il faudrait des points ».

Réflexes rotuliens : Exagérés;

Réflexes achilléens : »

Réflexes tibiaux : »

D'une manière générale, tous les réflexes périosto-tendineux sont plus amples, plus longs à s'arrêter.

Réflexes cutanés : Existents.

Clonus du pied et de la rotule des deux côtés;

Babinski positif des deux côtés;

Pas de raie blanche surrénale;

Contractilité neuro-musculaire exagérée;

Sphincters fonctionnant normalement.

Troubles de la sensibilité : Au tact, à la piqure, à la chaleur, pas de troubles de la sensibilité. Nous avons vu que le cubital seul éveillait une douleur à la pression. Sensibilité profonde conservée (Testicule, trachée).

Organes des sens :

Appareil oculaire : Examen de l'acuité visuelle : OD = — 7 diopt.; OG = — 12 diopt.

Acuité visuelle, par conséquent, très diminuée. De plus, le malade éprouve la sensation de mouches volantes. Il n'y a aucune paralysie

oculaire, mais les deux papilles sont atrophiées et il y a diminution du champ visuel nasal.

Tous les réflexes oculaires à l'accommodation et à la lumière sont conservés. Pas d'Argyll-Robertson.

Appareil auditif : L'examen de l'oreille, au point de vue fonctions des canaux semi-circulaires, n'a pu être pratiqué. *Pas de diminution de l'acuité auditive.*

TROUBLES SURAJOUTÉS :

Pas de troubles trophiques.

Le malade présente une cyphose dorso-lombaire assez prononcée.

Le 4 février, on pratique une ponction lombaire.

Examen du liquide céphalo-rachidien : Légère hypertension, aucun trouble.

Examen histologique : Pas d'éléments cellulaires. Albumine : 4 gr. 20 au Bloch ; 4 gr. 55 au Ravaut.

Opalescence nette. Réaction du benjoin colloïdal négative. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

A la suite de cette ponction lombaire, la céphalée, qui était intolérable, diminue notablement. Il survient également une amélioration très nette de l'état du malade qui, de confiné au lit qu'il était, commence à se lever, à marcher dans la salle et se rend même chez lui tout seul pour y prendre un de ses repas.

Le 5 février, examen de la marche après la ponction lombaire.

Le malade marche les jambes écartées, cherchant à élargir ainsi son polygone de sustentation, les bras comme soudés au corps et ne suivant pas les mouvements des membres inférieurs, de façon à rétablir l'équilibre du corps.

De temps en temps, le malade présente une démarche ébrieuse ; il ne peut suivre une ligne droite marquée sur le plancher ; il festonne, il présente quelques oscillations ; lorsqu'il va pour quitter le sol d'un pied, le tronc est rejeté en arrière et le malade tomberait s'il n'était soutenu ; la chute a une tendance à se produire sur le côté gauche. Il ne peut également rester dans la position du garde à vous ; les yeux fermés, les oscillations du tronc ne sont pas augmentées.

EXAMEN VISCÉRAL ?

Cœur : Rien d'anormal. Vaisseaux normaux.

Pression artérielle : $Mx = 17$; $Mn = 11$.

Poumons : Normaux. Pas de signes d'auscultation.

Tube digestif : Pas de pigmentation des muqueuses, sauf sur le pilier antérieur gauche de la cavité buccale où l'on note une petite tache ardoisée.

Aucun symptôme à signaler du côté de l'estomac ou du foie. Pas de troubles gastro-intestinaux.

Pas de troubles sympathiques. Recherche de la raie blanche de Sergent négative.

Reins : Fonctionnement normal.

Analyse d'urines le 13 février :

Albumine.....	0
Urée	8,7
Chlorures.....	3,5
Sucre.....	Néant.

Thyroïde : Elle est de petit volume, très difficile à palper ; pas d'obésité ; pas d'amaigrissement notable ; système pileux normal.

Sens génésique : Diminué.

Intellect : Nous avons vu, au début de l'observation, qu'il était bien au-dessous de la moyenne. Instruction très inférieure.

EXAMEN DU SANG :

Formule sanguine :

Globules rouges	2.320.000
Globules blancs	22.000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	74
Éosinophiles	1
Lymphocytes.....	17
Gros mono.....	2
Moyens mono.....	6
TOTAL.....	100

La recherche de la réaction de Bordet-Wassermann du sang a donné un résultat négatif au Hetch-Levaditi et faiblement positif au Duhot.

L'examen radiographique de la selle turcique, tenté plusieurs fois, n'a donné aucun résultat méritant d'être retenu.

Traitement : On commence un traitement antisyphilitique au sulfarsénol dont les effets ne peuvent être constatés étant donnée l'évolution de la maladie.

10 mars : Le malade a des céphalées violentes, à topographie occipitale gauche ; vomissements en fusée, d'ordre céphalique ; les troubles de la marche augmentent, le malade réclame une nouvelle ponction lombaire qui est pratiquée le 12 mars. Au cours de l'analyse du liquide céphalo-rachidien, on constate une dissociation albumino-cytologique de Sicard, très nette :

Albumine : 1 gr. 50 au Bloch et au Ravaut.

Très rares lymphocytes.

Réact. de B.-W. négative.

Benjoin colloïdal négatif.

14 mars : Il semble que la ponction lombaire amène une amélioration notable des symptômes chaque fois qu'elle est pratiquée ; après celle du 10 mars, les symptômes s'amendent, la marche devient moins festonnée et moins ébrieuse.

20 avril : Le malade révèle subitement une brusque diplopie, accompagnée de céphalée intense.

4 mai : Démarche très pénible, le malade réclame sa ponction lombaire ; dans l'état où il se trouve, on ne peut la lui refuser ; 20 cc. de liquide fort hypertendu sont retirés, mais la céphalée n'est pas calmée.

9 mai : Relâchement des sphincters, incontinence de matières fécales ; le malade est de plus en plus abattu, il ne répond plus aux questions qu'on lui pose.

11 mai : Le malade entre dans le coma ; il se couvre de sueurs abondantes. Pouls à 180 ; température à 40 degrés. Le malade meurt en quelques heures.

En résumé, nous avons eu à l'Hôpital de Rochefort un malade entré pour manifestations cérébelleuses, provoquées

par une tumeur centrale de diagnostic aisé; il présentait, en outre, des tumeurs cutanées sur presque toute la surface du corps, une pigmentation généralisée et enfin un neurofibrome du nerf cubital droit.

Il avait des antécédents familiaux excessivement nets, son grand-père, son père ayant eu des tumeurs cutanées, et cette même affection se répète à l'heure actuelle chez son fils.

Nous avons posé le diagnostic de maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose généralisée, héréditaire et familiale, avec tumeur centrale et syndrome cérébelleux.

Autopsie.

La famille de L. M... s'étant opposée à l'autopsie viscérale, il n'a été pratiqué que l'ouverture de la boîte crânienne.

Le cerveau, à l'examen, paraît normal; rien à signaler du côté des méninges; poids du cerveau: 1.860 grammes. L'hypophyse est nettement hypertrophiée; poids: 0 gr. 45; la fosse pituitaire semble notablement agrandie et permet aisément l'accès de la pulpe du pouce.

On trouve dans l'hémisphère gauche du cervelet une tumeur de la grosseur d'un œuf de pigeon. Cette tumeur ne fait pas corps avec les méninges molles, elle est incluse dans l'hémisphère cérébelleux gauche, faisant corps avec lui; elle n'a pas de bords délimités et paraît s'infiltrer par place dans le tissu cérébelleux; elle est située en pleine substance blanche, à l'union de l'hémisphère gauche et des péduncules cérébelleux.

Elle fait légèrement saillie à la surface inférieure des péduncules inférieurs et au-dessus du bulbe.

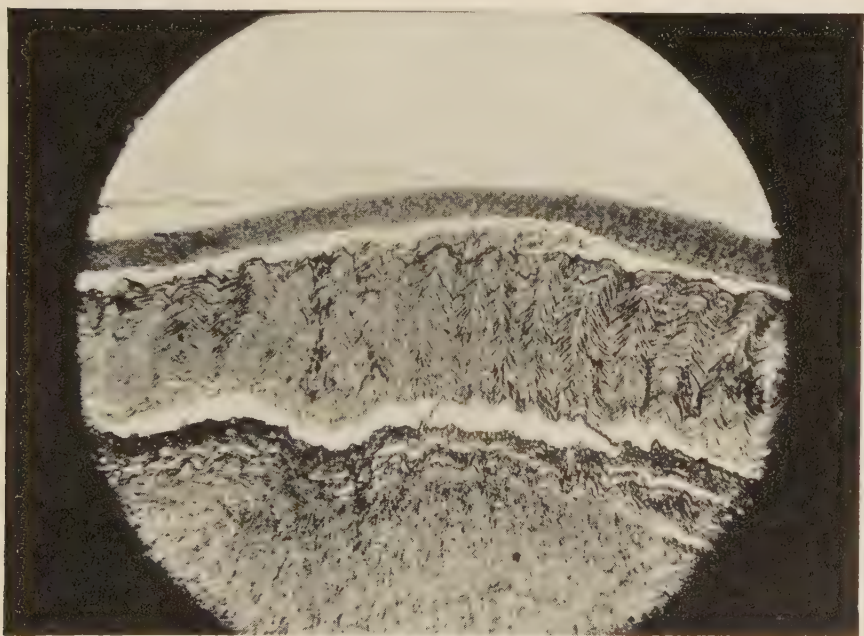
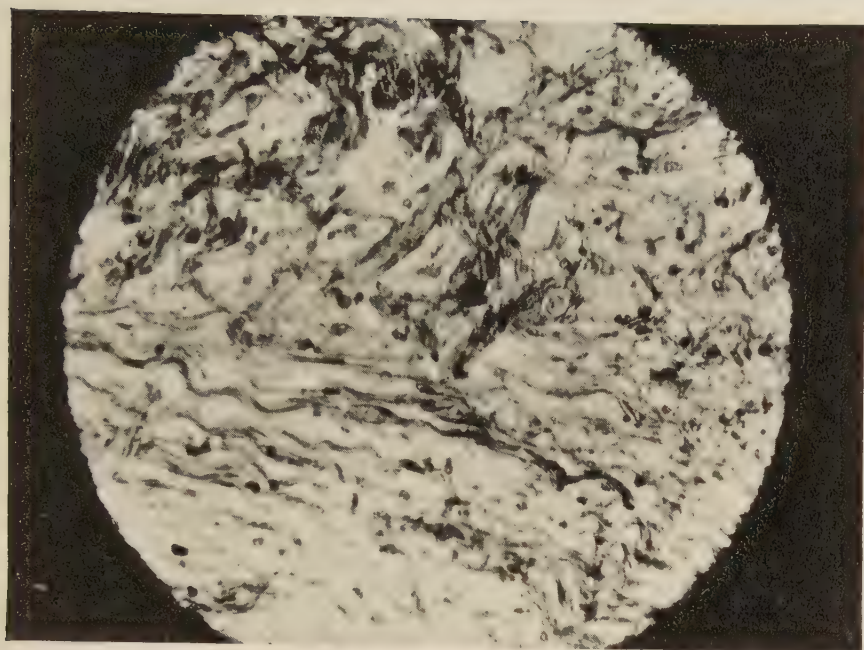
A la coupe, le cerveau semble normal.

Pièces prélevées pour l'examen anatomo-pathologique, par M. le Dr Geoffroy, médecin de 1^{re} classe de la Marine :

- 1° Un morceau pris en pleine tumeur cérébelleuse;
- 2° Diverses tumeurs cutanées et comprenant celle du prépuce, enlevée chirurgicalement, du fils de notre malade;
- 3° Le neurofibrome du cubital.

FIG. I. — *Tumeur du nerf*. — Segment de tumeur (ayant comme point d'origine le nerf cubital), montrant des foyers de cellules à noyaux fusiformes et, au milieu, mêlées à des stries fibrillaires, colorées en rouge par le Van Gieson (gaine de Schwann), présence de gaines donnant une réaction hyaline. D'autres segments de la préparation donnent la réaction du collagène. Présence de cellules réduites à un long noyau (cellules de Schwann et sortes de gaines de Schwann).

FIG. II. — *Coupe du nerf*. — Lésions de névrite. Sur la coupe, zone de transition entre la tumeur et le nerf. Dans le nerf, faisceau de fibres dépourvues de myéline et à noyaux grêles.



EXAMEN HISTOLOGIQUE

DES PIÈCES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Par MM. le professeur SABRAZÈS et DE MARQUEISSAC.

Ces pièces ont été toutes fixées dans le liquide de Bouin et ont été colorées par diverses méthodes que nous indiquerons au fur et à mesure des examens.

1° Étude histologique du neurofibrome intéressant le nerf cubital droit.

a) *La tumeur.* — La masse de la tumeur est constituée par un tissu d'apparence fibreuse, se colorant par places en rouge par la fuchsine acide picriquée et, dans son ensemble, en jaune grisâtre. La lésion forme une masse globuleuse se continuant avec le nerf. L'hématoxyline au fer, avec contre-coloration de Van Gieson, montre des fibres entrelacées, entrecoupées de cellules à noyaux fusiformes, sur un fond de tissu plus clair, les fibres se colorant en rouge vif par le Van Gieson. Dans certaines régions, ce tissu se raréfie et il y a prédominance d'une sorte de gangue à plus larges travées. Dans cette gangue, au milieu de laquelle est le nerf, existent des cellules à noyaux très grêles, à expansions cytoplasmiques très longues, cellules semées discrètement et de divers côtés dans la tumeur.

b) *Le nerf.* — Il est considérablement modifié dans sa structure et il donne sur la coupe l'image d'une tôle ondulée (voir Pl. I). Certaines parties sont complètement mortifiées, d'aspect

granuleux; il est même interrompu sur son trajet en un endroit. Beaucoup de gaines sont vides et il y a une prolifération considérable des noyaux de Schwann, très facilement reconnaissables à leur pointillé chromatinien. D'une façon générale, la gaine de myéline dans le nerf est détruite et granuleuse, éparse sous forme de petites boules en une sorte de poussière emprisonnée dans les gaines de Schwann. Ce nerf est en proie à une névrite d'un haut degré.

Dans ce nerf, ajouterons-nous, point de départ de la tumeur, des faisceaux de fibres tranchent sur les autres par la gracilité des noyaux de Schwann, et ce phénomène rappelle tout à fait les cellules si grêles que nous avons trouvées et décrites dans la trame du neurofibrôme.

Il n'existe pas de résidus de myéline dans ces tubes qui paraissent, de plus, vides de leur cylindre-axe. Les fibres de ces faisceaux ne rappellent nullement les fibres de Remak, isolées les unes des autres dans le nerf; il s'agit ici de faisceaux entiers qui se présentent sous cet aspect, et cela dans des zones du nerf qui n'ont pas été mises en souffrance par le processus pathologique.

2° Étude histologique de la tumeur du cervelet.

Procédé de coloration à la fuchsine phéniquée. Huile d'aniline (Sabrazès et Letessier). — La tumeur est implantée dans le cervelet; elle fait corps avec lui, elle est située sous les méninges molles et elle est bien limitée extérieurement par une sorte de condensation du tissu pathologique.

Ce tissu montre un grand nombre d'éléments cellulaires dont le noyau est surtout apparent, éléments en fuseau, globuleux ou ovalaires, généralement très polymorphes, ne formant pas de faisceaux et séparés par une substance fibrillaire grêle. Parmi ces éléments, on en voit à prolongements multiples. Le noyau rond a une membrane apparente et il est centré par un gros nucléole. Plus profondément, cette substance interfibrillaire devient plus dense, et par places, d'aspect névroglique des plus nets.

Les fuseaux cellulaires sont, au contact de cette névroglie, très finement fibrillaires et rouges, par leur cytoplasme qui est peu développé par rapport à la longueur démesurée des noyaux dont la chromatine est formée de petits grains adjacents. Pas de mitoses.

A l'hématoxiline au fer avec contre-coloration au Van Gieson, partout sur la tumeur, le tissu collagène périvasculaire est bien coloré, mais dans la tumeur même, les fibrilles ne sont pas colorées en rouge, elles prennent un peu la même coloration que le tissu névroglie (jaune).

Il y a une zone où beaucoup de prolongements cellulaires, cylindraxiles et protoplasmiques sont disloqués par le processus pathologique et forment des sortes de bâtonnets en zigzags. Il reste très peu des éléments nerveux préexistants du cervelet et les couches dites de grains sont relativement épargnées par places. Il existe autour des éléments du cervelet une sorte de méningite scléreuse et quelques vaisseaux sont atteints de thrombose.

Coloration à la thionine phéniquée (les pièces ont été fixées dans le Bouin). — Il y a dans la tumeur beaucoup de cellules nerveuses jeunes, pauvres en substance chromatophile, ainsi que des cellules de névroglie. On constate une vascularisation très développée et beaucoup de capillaires sanguins ectasiés qui peuvent être groupés et comme adjacents.

Quelques images de cellules grêles, en fuseau allongé, irradiées, ébauchant des sortes de « rosettes », non loin d'une cavité soit vasculaire (cavité vasculaire, de récente formation, à structure en syncytium ou endothéliale), soit dépourvue d'éléments sanguins sont observées.

Les éléments nerveux sont parfois multinucléés, ils possèdent trois noyaux et quatre ou cinq prolongements.

Le chevelu de la tumeur est dû, çà et là, aux prolongements cellulaires intriqués ; en d'autres points, la névroglie fibrillaire domine. On trouve également quelques rares cellules remplies de corps granuleux, basophiles. Autour d'une cavité vasculaire jeune, on rencontre parfois une disposition en rosace.

L'hématéine-éosine montre bien les territoires vasculaires si développés qui constituent une des particularités de cette tumeur.

CONCLUSION. — Nous pouvons affirmer, semble-t-il, qu'il s'agit ici d'un neurogliome du cervelet.

3° Tumeur du prépuce.

La tumeur, extirpée chirurgicalement, du prépuce de l'enfant du malade faisant l'objet de notre observation a été examinée. Elle n'offre rien de bien intéressant à signaler, elle se présente sous l'aspect caractéristique d'un papillome avec hyperkératose et fibromatose.

4° Examen d'un neurofibrome cutané

(Coloration à l'hématéine-éosine).

Cette tumeur est constituée par une grande quantité de cellules en fuseau, environnées par une substance fibrillaire assez grêle, le tout plongé dans le tissu adipeux.

L'on constate nettement la présence de filets nerveux non loin de la masse. Si l'on étudie le revêtement cutané, l'on remarque une hyperpigmentation de la basale et de l'hyperkératose en surface. Pas d'évolution fibreuse autour des glandes sudoripares.

Il existe de petits nodules neurofibromateux dans le tissu cellulo-adipeux, et tout autour, une réaction fibreuse du tissu mésodermique; la démarcation entre les deux tissus est bien marquée. On trouve ici encore, comme dans le névrome du cubital, des vaisseaux obstrués partiellement et thrombosés par un tissu fibreux, résultat de l'existence probable de thromboses anciennes.

ÉTIOLOGIE

On connaît à la maladie de Recklinghausen des causes favorisantes, des causes prédisposantes, mais on ne connaît pas les causes qui provoquent, d'une façon certaine, la neurofibromatose.

Des causes favorisantes existent, on ne peut en douter : le traumatisme, en premier lieu, déclanche l'évolution du neurofibrome et surtout sa transformation maligne. Legrain cite ainsi un cas de névrome plexiforme développé sur la paupière supérieure à la suite d'une fracture du crâne; les irritations mécaniques, dans le même ordre d'idées, activent le développement des tumeurs (V. Recklinghausen). Il ne faut pas attacher à ce traumatisme malgré tout une trop grande importance, car d'après Hœkstra Geert, le traumatisme n'interviendrait que dans 7 cas sur 152.

On a noté l'apparition de l'affection, après un surmenage, après un refroidissement (Landowiski, P. Marie), à la suite d'infections : une fièvre typhoïde, dans une observation de Wise; une pneumonie, une diphtérie, sont incriminées par Rolleston et Maghnaughtan; V. Recklinghausen avait songé à un agent microbien envahissant les troncs nerveux, comme dans la forme nerveuse de la lèpre; certains cas, comme celui de Sabrazès et Dubourg, apparaissent subitement, éclosent à la suite d'une période d'incubation, comme une maladie infectieuse très nette, « couvrant en quelques jours les téguments d'une éruption cohérente d'élevures lenticulaires et pisiformes, et d'innombrables taches pigmentaires ».

Que faut-il penser de la tuberculose et de la syphilis? La première de ces deux affections a été signalée dans les antécé-

dents de certains neurofibromateux (Chauffard, Leredde et Bertheraud, Hausemann, Trelat) ; elle a été également rencontrée au cours de la maladie de Recklinghausen (Poncet, Massé, Mauclore et Legry) (mais elle n'interviendrait alors que comme maladie surajoutée), ou dans la phase ultime et cachectique de la maladie.

Quant à la syphilis, elle n'est qu'une affection concomitante, le résultat des recherches des réactions sanguines, des signes cliniques et des améliorations apportées par un traitement anti-spécifique, ne permettant point de faire rentrer la maladie de Recklinghausen dans le tableau déjà si vaste des formes de la syphilis. On peut lui réserver une influence néfaste sur la mortalité des neurofibromateux, mais c'est généralement à l'hérédosyphilis plutôt qu'à la syphilis acquise que cette polymortalité est due (Chyray et Coryllos, Oulmont et Haller).

Citons enfin comme causes favorisantes, la puberté, provoquant l'accroissement et la multiplication des petites tumeurs ; l'accouchement, la ménopause (Boury et Laignel-Lavastine).

Les intoxications, surtout l'arsenic, ont été notées également dans les antécédents ; le malade faisant l'objet de notre observation était un éthylique non douteux, mais toutes ces causes ne font que provoquer les poussées de cette maladie ou la révéler.

N'y a-t-il pas des causes plus profondes ?

Cette affection est tout d'abord congénitale. Elle peut éclater, il est vrai, chez l'individu à des âges variables, 10, 25, 30 ans et même plus tard, mais les accidents de la maladie de Recklinghausen dépendent d'une influence prénatale, extérieure au sujet même, impressionnant son système nerveux en partie ou en totalité. Il n'y a pas de contagion entre neurofibromateux.

L'individu naît avec cette tare, pourrait-on dire, « histologique » du système nerveux qui fait que, sous une influence ou une autre, faisant partie du cadre de celles décrites plus haut, le neurofibrome, la tumeur cutanée et la pigmentation éclateront.

La maladie de Recklinghausen est une maladie héréditaire, avec hérédité le plus souvent homosexuelle, le fils hérite du père

(voir notre observation), et c'est également une maladie familiale. Du Bois cite un cas de neurofibromatose familiale typique, « il y en avait toujours eu dans la famille ». Le père, la fille et ses enfants, la petite-fille avaient des taches et des tumeurs sur la peau. Les observations de Rolleston et Magnaughtan, de Spillmann, de Lion et Gasne, etc..., sont toutes caractéristiques.

Il y a donc des générations de neurofibromateux. Nous considérons comme caractéristique notre observation où la neurofibromatose peut être suivie dans quatre générations, avec aggravation des symptômes dans l'ordre généalogique.

Souvent, il manque dans une génération un des symptômes cardinaux, il saute une famille; dans certaine, la pigmentation manque; dans une autre, il n'y a pas de tumeur des nerfs, mais la disposition morbide demeure, et à la génération suivante, la maladie de Recklinghausen réapparaît dans sa forme classique.

Mais il faut, à côté de ces cas familiaux et héréditaires, signaler qu'un grand nombre de neurofibromateux sont les premiers de leur famille; sans doute, les antécédents n'ont pas été suffisamment fouillés, car la tare nerveuse existe le plus souvent dans la parenté.

Invoker cette hérédité n'est pas donner une explication des causes de la maladie.

On a émis des idées qui ont essayé d'être plus précises. On a lancé le mot de « diathèse fibreuse » ou fibromateuse pour expliquer la formation de tissu conjonctif; Albrecht a parlé d'« hamartome », c'est-à-dire d'un mélange « mal réussi » entre les divers tissus, dont l'un empiéterait sur le domaine de l'autre; Hallopeau et Jeauselme ont soutenu que la maladie de Recklinghausen était « l'une des multiples manifestations d'une disposition tératologique générale qui peut affecter tous les systèmes organiques, mais surtout le squelette et les centres psychiques ». La théorie de l'auto-intoxication a eu ses défenseurs (Breton). En constatant des phénomènes comme le myxœdème, l'acromégalie, la mélanodermie du type addisonien, on conçoit comment d'autres auteurs ont été amenés à promener le mot de « dystrophie pluriglandulaire » (Breton et Pic). Benaky a parlé de « trophonévrose ».

D'autres explications plus récentes ont été suggérées. Merk, en 1921, attribue une origine parasitaire végétale à la maladie de Recklinghausen; d'après lui, l'affection qui nous occupe serait causée par un parasite végétal, dont on trouverait le vestige dans les tumeurs cutanées, sous formes de cellules parenchymateuses, de glandes à cristaux, etc. Ces tumeurs, pour lui, donneraient des réactions colorées (coloration violet brunnâtre au contact de l'acide sulfurique concentré, et jaune soufre après addition ultérieure de potasse à 5 p. 100), réactions propres aux végétaux.

Enfin, citons l'hypothèse de du Bois : « L'étude clinique des propriétés des sérums chez les neurofibromateux donnera peut-être un jour la clef de l'étiologie et facilitera l'application d'une thérapeutique qui fait complètement défaut. »

En résumé, ces théories accumulées traduisent toutes, plus ou moins, l'ignorance où nous sommes de la cause véritable de la maladie de Recklinghausen, cause qui nous sera révélée peut-être le jour où la pathogénie de cette affection sera également sortie de l'ombre.

PATHOGÉNIE

Le problème de la pathogénie de la maladie de Recklinghausen semble se poser de la façon suivante :

1° Étant donné que nous observons sur les coupes de neurofibromes des tumeurs donnant nettement les réactions du tissu conjonctif, est ce vraiment ce tissu, comprenant les enveloppes du nerf, les annexes de la peau, glandes, etc., qui est le premier lésé, la néoformation part-elle, en un mot, du tissu conjonctif?

2° D'autre part, étant donné que l'étude des neurofibromes périphériques ou des neuromes centraux, dont nous avons eu l'heureuse chance d'observer un cas, révèle des lésions non douteuses de la substance noble, le tissu nerveux est-il le premier à fournir le terrain et les matériaux à la néoplasie?

En étudiant les diverses théories émises à propos de ce sujet, nous avons observé de sérieuses contradictions et une imprécision notable. Nous ne ferons point un énoncé des théories infectieuses, toxiques, glandulaires, etc., que la thèse de Jullien (Paris, 1909-1910) a fort bien résumées et à laquelle nous adressons ceux qui veulent s'en rendre compte. Ces diverses théories, d'ailleurs, touchent davantage à l'étiologie qu'à la pathogénie de l'affection que nous étudions.

V. Recklinghausen, le père de la neurofibromatose, dit ceci : « Les néoformations sont dues à une prolifération *fibreuse* débutant dans le périnèvre et évoluant ensuite dans l'endonèvre. » Il ajoute ailleurs (p. 24) que « ce sont les gaines conjonctives des canaux et des nerfs qui circulent dans la peau qui sont le lieu de développement des tumeurs ».

Donc, théorie bien caractérisée : point de départ, enveloppes

du nerf, évolution ultérieure dans le tissu noble et destruction de ce tissu.

Les auteurs qui ont étudié, après Recklinghausen, la neurofibromatose divergent totalement d'opinion : Soldau, Kyrieleis, Westphalen, Lahmann sont pour l'origine dans le périnèvre ; Kaufmann, Frœnkel et Hunt sont pour une origine mixte ; Kriege est partisan de l'origine endoneurale. Nous avons vu, par ailleurs, ce qu'Albrecht entendait par « hamartomes » ou mélange mal réussi entre les deux tissus ; Raymond a parlé de « diathèse fibreuse » s'étendant aux annexes de la peau comme au système nerveux périphérique. Pour lui, tout est « fibromatose ».

Lahmann, que nous avons cité plus haut, dans les *Virchow's Archiv*, 101, admet quatre sortes de fibromes :

- 1° Les fibromes qui proviennent des gaines des nerfs ;
- 2° Ceux qui partent des gaines des vaisseaux (et il ajoute qu'on n'en a pas encore constaté de forme pure) ;
- 3° Ceux qui ont leur point de départ dans les glandes de la peau et les enveloppes conjonctives des follicules pileux ;
- 4° Des formes mixtes.

Il y a donc pour cet auteur des « fibromes multiples ».

Si nous arrivons à Jordan (*Ziegler's Beiträge*, 8, p. 71-94), nous constatons une tout autre conception : c'est la paroi des vaisseaux qui est l'origine de la production fibreuse. Il ne s'agirait, dans l'espèce, que de fibrome angiogène des nerfs. Il y aurait, de la sorte, deux classes de fibromes : les fibromes ordinaires des nerfs et les angiofibromes des nerfs.

Chauffard, dans sa théorie de la dermofibromatose, est également très affirmatif. En dehors de toute participation des filets nerveux, le derme peut présenter à lui seul des néoformations.

Nous sommes donc, après un essai de résumé des différentes conceptions que ces auteurs émettent, assez peu éclairé sur le point de départ des neurofibromes, question qui nous semble être la clef de la pathogénie de cette affection.

On a tenté alors de présenter le problème d'une façon diffé-

rente : si l'on pouvait démontrer (malgré la théorie célèbre du neurome, d'après laquelle il n'y a pas de multiplication des fibres nerveuses en dehors d'une augmentation préalable du nombre des cellules ganglionnaires dans les centres) qu'il peut y avoir prolifération des fibres nerveuses dans les neurofibromes, le problème serait éclairé d'un jour nouveau, et l'on pourrait, non pas affirmer, car l'affirmation n'est le propre que des sciences exactes, mais plaider l'exactitude de la théorie purement nerveuse.

Mais cette prolifération est-elle reconnue comme possible ? Avant Recklinghausen, on l'admettait sans difficulté. Il existe des auteurs qui, plus récemment, ont cité des cas où l'élément nerveux paraissait avoir proliféré ; Askanazy, par exemple, dans un cas de neurofibromes ganglionnaires de l'intestin ; Kauffmann a vu des fibres néoformées dans les neurofibromes, V. Bergmann également ; Whitfield, Petren sont affirmatifs. Il nous faudrait citer encore V. Kahlden, Soyka, Durante, qui tous ont vu des fibres myéliniques ou amyéliniques néoformées dans les tumeurs des nerfs ; Knauss est encore plus décisif, il déclare avoir constaté la présence de cellules ganglionnaires dans ces mêmes tumeurs.

Nous sommes donc loin de la théorie du neurone et nous arrivons à la conception de Durante, qui est connue de tous : la théorie segmentaire. De cette hypothèse, il tire les conclusions suivantes (voir à propos de l'impossibilité du neurome, *Revue neurologique*, 1903, p. 1099) : 1° dans les lépromes et les neurofibromes, on fait une première constatation : celle de l'absence complète de tubes nerveux dans les tumeurs et, par contre, de l'existence, plus bas, d'un nombre normal de ces tubes ; 2° dans les névromes plexiformes, il y a multiplication intensive des tubes nerveux, et cependant aucune cellule ganglionnaire ne peut être révélée.

Comment expliquer ces deux faits qui nous éloignent considérablement de la théorie intransigeante du neurome ? Ces deux faits, pour Durante, ne peuvent s'expliquer que par la présence de « neuroblastes périphériques », qui, d'un côté, peuvent, par

leur présence, assurer la conductibilité nerveuse dans un membre atteint de neurofibromatose, et, d'un autre côté, expliquent parfaitement les phénomènes pathologiques de prolifération de tubes nerveux par division longitudinale et transversale de ces neuroblastes qui constituent un organe complètement différent et indépendant de la cellule ganglionnaire.

Admettant ainsi une nouvelle cellule nerveuse, le neuroblaste indépendant, la déduction est aisée et l'on pourra, sans étonnement, constater la prolifération et la multiplication des fibres nerveuses. Ce neuroblaste hésitera un jour, prendra la carrière fibreuse et nous aurons ici une explication de la pathogénie du neurofibrome.

Cette théorie ingénieuse est appuyée par Durante sur de nombreuses observations microscopiques :

En effet, le tissu fibrillaire du neurofibrome n'a pas le même aspect que celui des autres néoformations conjonctives et, en outre, l'on constate la présence d'un grand nombre d'images que Durante interprète comme étant des formes de passage de la fibre myélinique en neuroblaste non différencié.

Enfin, il y a persistance du fonctionnement des nerfs et absence de dégénérescence wallérienne, que seule, la présence de nouveaux éléments peut expliquer.

En résumé, cette théorie explicative est des plus séduisantes, mais il y a là un mimétisme cellulaire un peu osé, qui ne saurait donner de la pathogénie du neurofibrome une conclusion vraiment satisfaisante.

Verocay propose une théorie intéressante.

Les neurocytes, peu différenciés au début, sont aptes à devenir, soit des cellules de la névroglie, soit des cellules ganglionnaires, soit enfin des cellules de Schwann, ces dernières étant considérées comme d'essence nerveuse (voir *Théorie actuelle de Nageotte : le rôle de la matière dans l'organisation de la vie*, 1922). Supposons une anomalie de développement portant sur ces neurocytes. Nous comprendrons aisément, tout d'abord, l'association que nous rencontrons dans notre observation des tumeurs de la névroglie et des tumeurs multiples des nerfs;

ensuite, toutes ces tumeurs pourront être désormais reconnues comme étant de « nature nerveuse ».

D'autres arguments sont fournis par Verocay; le tissu de la tumeur, ce tissu fibrillaire spécial que nous notons dans l'étude anatomo-pathologique d'un neurofibrome du nerf cubital, ne donne pas aux colorants les réactions du tissu conjonctif; au Van Gieson, par exemple, il est jaune; de plus, ce ne sont pas les mêmes aspects microscopiques; il existe une structure différente et la répartition des noyaux n'est pas semblable.

Enfin, il y a une anomalie dans la théorie de V. Recklinghausen. Pourquoi l'hyperplasie ne porte-t-elle que sur le tissu conjonctif des nerfs en épargnant celui de tous les autres organes? Il y a là un exclusivisme choquant si on refuse toute participation active du système nerveux à l'édification des tumeurs en question.

A cette théorie se rangent beaucoup d'auteurs actuellement (Wallner, tout récemment, déclarait que tous les neurofibromes étaient des Schwannomes). Il y a donc, semble-t-il, prolifération des noyaux de Schwann et il faudrait, pour le démontrer nettement, pouvoir suivre exactement les divers stades de la formation du néoplasme à partir de ladite cellule ou du neurocyte.

C'est en faveur de cette théorie que nous concluons.

L'étude anatomo-pathologique des pièces fournies par un malade atteint de tumeur située en pleine névroglie cérébelleuse et de neurofibromes généralisés nous a montré :

1° L'existence de cellules spéciales rencontrées nulle part ailleurs, à noyaux très grêles et à expansions cytoplasmiques très longues;

2° Elle nous a fourni une preuve de la prolifération considérable des noyaux de Schwann dans les gaines nerveuses;

3° Nous avons constaté dans le nerf des cellules ayant une grande ressemblance avec ces cellules rencontrées dans la tumeur et décrites plus haut;

4° Nous avons diagnostiqué un gliome des plus nets du cervelet contenant, d'une part, des cellules nerveuses jeunes; d'autre part, des cellules « en rosettes »;

5° Nous n'avons pu trouver d'évolution fibreuse autour des vaisseaux dans les neurofibromes cutanés, mais, par contre, nous avons noté la présence de fibres nerveuses en assez grand nombre.

De toutes ces constatations, nous pouvons émettre l'idée que le tissu nerveux, périphérique et central contient peut-être, congénitalement, des éléments non différenciés, situés dans la gaine de Schwann, éléments qui, sous une influence : traumatisme, infection, hérédité, etc..., sortiront de l'état latent où ils se trouvaient, évolueront vers la périphérie du nerf, désagrégeront la membrane la plus externe de cette gaine qui les sépare du tissu mésodermique et progresseront ensuite librement dans le derme refoulé devant eux. Les glandes, les follicules pileux, les vaisseaux participeront, à ce moment, au processus neurofibromateux, la maladie de Recklinghausen, primitivement maladie du tissu nerveux, deviendra une affection généralisée au tissu conjonctif et nous aurons ainsi l'explication des troubles fonctionnels et des lésions accessoires des téguments, cortège inévitable de la neurofibromatose.

CONCLUSIONS

I. *Au point de vue clinique*, la maladie de Recklinghausen peut être considérée comme une maladie de tout le système nerveux caractérisée : 1° par des tumeurs situées, tantôt sur les nerfs périphériques, tantôt sur les nerfs centraux, tantôt localisées aux seuls centres nerveux ; 2° par des tumeurs cutanées et une pigmentation spéciale qui ne peut être comparée à aucune mélanodermie.

II. L'évolution de la neurofibromatose périphérique est lente ; l'atteinte des nerfs centraux ou des centres nerveux est, par contre, d'un mauvais pronostic. Il y a pas de traitement effectif de l'affection. Le traitement chirurgical ne compte des succès qu'en présence des névromes plexiformes.

III. *Au point de vue anatomo-pathologique*, un bon nombre de cas, appartenant à la neurofibromatose, ressortissent à une hyperplasie du syncytium de Schwann ; d'autres présentent des associations de schwannome et de fibromatose (analogues à celles qui se produisent dans les réactions hyperplasiques qui aboutissent, après section des nerfs, au développement de tumeurs dites des moignons).

Une modalité de neurofibromatose très intéressante, parce qu'elle permet de remonter à l'origine et à la pathogénie de ces

tumeurs, est celle de l'association à des neuromes de la substance nerveuse de neurofibromes disséminés; ces cas témoignent d'une communauté d'origine, par déficience dans le développement du côté des nerfs périphériques, d'une part, et de certains territoires du système nerveux, d'autre part.

Le nombre des observations bien étudiées appartenant à cette catégorie est très restreint. Nous citerons celles de : *Askanazy*, *Freifeld Helena*, et de *Rheinberg*.

Le cas que nous avons fait connaître est un exemple intéressant de cette association.

IV. Grâce à l'obligeance de M. le Dr Barthe, médecin principal de la Marine, et de M. le Dr Geoffroy, médecin de 1^{re} classe de la Marine, qui ont bien voulu nous communiquer l'observation clinique et les pièces anatomo-pathologiques du malade faisant l'objet de cette étude, nous avons pu, sous la haute direction de M. le professeur Sabrazès, sans l'aide bienveillante duquel nous n'aurions pu mener à bien le présent travail, montrer :

1° Que la *tumeur périphérique* développée aux dépens du nerf cubital présente les caractères d'une *hyperplasie des cellules de Schwann*. Ces cellules, groupées en petits faisceaux, donnent, à l'égard des réactifs du collagène, des images imputables à des rudiments de gaine de Schwann. D'autres types cellulaires très grêles, rappelant les cellules en bâtonnet décrites dans les réactions névrogliques, parcourent des champs microscopiques entiers. Ce schwannome se double d'une réaction conjonctive, marquée par le développement de nombreux vaisseaux de néoformation;

2° Que le *nerf* qui sert de support à la tumeur est atteint de névrite (modification profonde des cylindres-axe, état granuleux de la myéline, hyperplasie du syncytium de Schwann) et présente des points, en îlots, de nécrose granuleuse totale. Dans ce nerf, de plus, se trouvent des zones qui semblent être en hypoplasie (pas de myéline, noyaux grêles du type de ceux que l'on

trouve dans la tumeur elle-même). Peut-être ces territoires représentent-ils des zones d'agénésie prédisposant à l'évolution néoplasique;

3° Que la tumeur du cervelet est un neurogliome des plus typiques.

Vu : *Le Doyen,*
D^r C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
- *Le Président,*
D^r SABRAZÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 12 décembre 1922.
Le Recteur de l'Académie,
R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE (I.). — Un cas de dermatologie. Société anatomique, 1901, p. 394.
- ADRIAN et HUGEL. — Des formes abortives de la maladie de Recklinghausen. *Annales de dermatologie*, mai 1919, p. 152.
- ADRIAN. — *Centralb. f. d. Grenzgeb. d. med. u. chir.*, 1903.
- AYMÈS. — Un cas de maladie de Recklinghausen amélioré par le chlorate de magnésie. *Montpellier médical*, 1919, p. 48.
- ALMEIDA (DE). — Sobre un caso de molestia de Recklinghausen. *Bolet. de Acad. nac. de med.*, Rio-de-Janeiro, 1919, XC, p. 60.
- ALOYSIO DE CASTRO. — Sur la coexistence de la maladie de Recklinghausen avec l'acromégalie. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1912, p. 41. Acromégalie et maladie de Recklinghausen. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1916-1917, p. 34.
- ALSBERG. — Ueber neurofibrome. *Berliner Inaug. Dissertat.*, 1892.
- ANZINGER. — Congenital plexiform neurofibrom and elephantiasis neuromatosa of right arm. *Ohio State medical Journal*, juillet, 1919, p. 424.
- ANDERSON. — Generalized neurofibromatosis with report of a case. *J. Ann. med. Ass. Chicago*, 1920, t. LXXIV, p. 1018.
- APERT et CAMBASSÈDES. — Neurofibromatose fruste et ectrodactylie. *Presse médicale*, 26 juin 1919.
- ARNOZAN et PRIOLEAU. — Dermatose, fibromes congénitaux généralisés. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1883, p. 688.
- ARNOZAN. — Névrome plexiforme. *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 septembre 1883.

- ARNOZAN. — Ganglion nerveux de formation pathologique dans le névrome plexiforme. Société pour l'avancement des sciences, 1892.
- ASTRAUD. — Petits et grands accidents nerveux de la maladie de Recklinghausen. Thèse Paris, 1909.
- ASCHOFF. — Fibrome des nerveux, etc. In *Ergebnisse der allg. Pathol.*, etc., V, p. 83-92.
- ASKANAZY. — Arb. ausdem gb. d. path. anat. *Inst. zu Tübingen*, Bd II, 1899, Heft 3.
- *Arbeiten an d. patholog. Institut zu Tübingen*, 3, 1914.
- AUSTIN. — A case of neurofibroma of the skin and large nerve trunks in which their developed a large spindle-celled sarcoma beneath the body of the scapula. *Medical Record*, New-York, 1903, p. 690.
- BABONNEIX. — Maladie de Recklinghausen ; rapports avec l'enfance. *Presse médicale*, 23 mars 1921, p. 237.
- BALLIVET. — Deux cas de maladie de Recklinghausen. *Lyon médical*, séance du 19 juin, vol. II, p. 567, 1907.
- BALL. — Zur Pathologie und Klinik des Recklinghausenschen Symptomenkomplexes. *Deutsch. Zeitsd. f. Nervenh.*, Leipzig, 1920, LXV, 33-71.
- BARD. — Du rôle des centres nerveux dans la production du nystagmus thermique. *Journal de physiologie et de pathologie générales*, t. XVII, 1917-1918, p. 788.
- Du mécanisme et de la signification du nystagmus voltaïque. *Annales de médecine*, t. V, n° 3, mai-juin 1918, p. 239.
- Physiologie générale du sens de la gyration. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1918, n° 5.
- BÉGOUIN. — Névrome plexiforme. Société d'anatomie et de physiologie, Bordeaux, 5 avril 1897.
- BENAKY (de Smyrne). — Neurofibromatose généralisée, molluscum pendulum de la moitié gauche de la face et ptosis du pavillon de l'oreille. Atrophie du membre supérieur gauche et syndactylie. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie de Paris*, 1907, p. 728.
- BERGMANN (Von). — Ein plexiformes Neurom des linken occipital

- nerven beim Kinde. *Freie Verein. d. Chic. Berlin. Sitz. V. G.*, novembre 1903; *Berlin. Klin. Wochenschrift.*, n° 51, 21 décembre 1903, p. 1183.
- BERGGRÜN. — Ein Fall von Allgem. Neurofibromatose bei einem, 11, Jährigen Knaben. *Arch. f. Kinderheilk.*, Bd XXI, S. 89.
- BERTEIN. — Les formes frustes de la maladie de Recklinghausen. *Gazette des hôpitaux*, n° 132, 20 novembre 1913.
- BERGER. — De la neurofibromatose. *Archives générales de médecine*, 1904, t. I, p. 1367.
- BOUTHIER, MATHIEU et CROUZON. — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 2 décembre 1921 et 11 mars 1921.
- BÉRIEL et BRANCHE (J.). — Sur l'état des ganglions dans les neurosarcomatoses (polynévromes). *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon*, séance du 4 janvier 1921, p. 13 et 15.
- Sur l'état des ganglions dans les neurosarcomatoses. *Ibid.*, p. 15.
- BÉRIEL et VIRET. — Sur le mode de généralisation intrarachidienne des polynévromes. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon*, séance du 4 janvier 1921, p. 13.
- BERK. — Ueber einem interessant. Fall von nævus papillomatus universalis behandlung thyroïd. *Monatsschr. f. prakt. dermat.*, 1^{er} mai 1921.
- BOSQUET. — Étude sur la maladie de Recklinghausen dans ses rapports avec les glandes à sécrétion interne. *Écho médical du Nord*, 1913, n° 28.
- BOIS (DU). — A propos d'un cas de maladie de Recklinghausen familiale avec tumeurs majeures. *Revue médicale de la Suisse romande*, Genève. 1917.
- BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE. — Un cas de maladie de Recklinghausen. *Archives générales de médecine*, 7 septembre 1901, p. 270; *Revue neurologique*, 1901, p. 209.
- Autopsie d'un cas de Recklinghausen. *Revue de médecine*, 10 novembre 1907.
- BOINET. — Névromes multiples dans un moignon. Société médicale de Marseille, janvier 1901.
- BRETON. — *Journal des praticiens*, 1903, n° 2.

- BROUSON. — Multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Proc. S. of London*, Section for the studie of the dis. of children, 28 février 1919, p. 21.
- BRAULT. — Neurofibromatome volumineux. Neurofibrosarcome du n. radial droit, douleurs intolérables, extirpation. *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, 1905, n° 1, XXXI, 692, 696.
- BRAULT et TAÛTON (d'Alger). — *Archives générales de médecine*, 1905, t. II, p. 2433.
- BRUNS. — *Encycl. Jahrb. d. Ges. Heillk.*, 1905, XII, 318.
- BRÜNN (Dr Max. von). — Beitrag zur Elephantiasis neuromatose. *Brünn's Beiträge*, 1907, vol. XLVIII, p. 832.
- BRYK-ZUSCH et KÖBNER. — Cités par Adrian. *Beiträge z. Klin. Chir.*, Bd XXXI, 1901.
- BRIZARD. — Névrome du sciatique développé à la face postérieure de la cuisse au cours d'une maladie de Recklinghausen. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, Paris, 1920, XXVII, 146.
- BRICKNER. — Le fibromolluscum des femmes enceintes (Résumé de *Amer. Journal of obstetrics*, II, 1906). *Semaine médicale*, 1906, p. 174.
- BUSSE. — Ein grosses neuroma ganglio cellulare des Nervus sympathicus. *Virchow Archives*, t. CLI.
- BIGGS. — Case of multiple intracranial tumours with involvement of both auditory nerves. *Lancet*, 1909, p. 14.
- BERBLINGER. — Extra durales solitäres Neurofibrom. *München med. Wochenschr*, 1914, 568.
- CALDWELL. — Twocases of Recklinghausen's disease with-surgical complications. *Tr. South Surgi et Gynac. Ass.*, 1919, Philadelphie, 1920, XXII, 518-525.
- CAMPANA. — Hautsyphilid.consecutiv narbige. Fibromatose histologisch nachgewiesene multiple neurofibrome. *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, vol. LVI, p. 168-176.
- CASKEY. — Report of case of tumour of the cerebellium. *The New-Y. medical J.*, t. LXXI, 1900.
- CASTRONNOVO. — La neurofibromation diffuso. *Riforma med. Napoli*, 1920, XXXVI, 817-821.

- CESTAN. — La neurofibrosarcomatose. Société de neurologie, juillet 1903.
- Neurofibromatose médullaire. Société neuropathologique, 1^{er} février 1900.
- CHAUFFARD et BRODIN. — Maladie de Recklinghausen avec syndrome fruste d'insuffisance surrénale. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1920.
- CHIASSEBINI. — Un caso di neurofibroma racemoso. *Riforma med. Napoli*, 1919, p. 917.
- CHIRAY et CORYLLOS. — Un cas de maladie de Recklinghausen. *Revue neurologique*, 1905, p. 259.
- CLAUDE. — Neurofibromatose avec tumeur centrale présentée à la Société de neurologie le 4 juin 1908. *Gazette des hôpitaux*, 1908, p. 801.
- COMBY. — Neurofibromatose généralisée chez un enfant. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 18 mars 1921, p. 382.
- Cas de neurofibromatose généralisée. *Archives de médecine des enfants*, juin 1921, p. 362.
- COOKE. — *Amer. medical. J. Assoc.*, novembre 1921.
- COCKAYN. — Congenital-sclerodermia and sclero-dactylia. Section of stud. dis. of Children. *Proceedings of the Royal Society of med.*, 1915-1916, IX.
- COURMONT et CADE. — Maladie de Recklinghausen et tumeur du cer-
velet. *Lyon médical*, 1908, n° 27.
- COUSTEN. — Ueber diffuse fibromatose der Brustdrüse beim Mann. *Deutsch. Zeitsch. f. Chirurgie*, 1921, n° 4, p. 264.
- CRÉMIEU. — Contribution à l'étude de la lipomatose symétrique. Thèse de Montpellier, 1904-1905.
- CROUZON. — Le névrome plexiforme et la maladie de Recklinghausen. *Monde médical*, mai 1922.
- CUNÉO-DELBET. — Anatomie pathologique et traitement des tumeurs primitives des nerfs (*Journal de chirurgie*, 15 novembre 1909, t. II, p. 484. *Traité de chirurgie*, t. X).
- DARRIER. — Société de dermatologie, novembre 1918.
- DELFOSE et DURET. — Sur un cas de névrome plexiforme. Société anatomo-clinique de Lille, 1904.

- DUPARIE et TOPUSKHAN. — Dermato-neurofibrome de la nuque coexistant avec une pseudarthrose congénitale du tibia. Société anatomique, 19 mars 1921.
- DUPOUY et BONHOMME. — Cas de maladie de Recklinghausen concordant avec une paralysie générale. *Presse médicale*, 1^{er} janvier 1921, p. 439.
- DURANTE. — Nerfs, in Cornil et Ranvier. *Manuel d'histologie pathologique*, t. III, p. 425-845, 1907.
- Sur un névrome adipeux diffus du médian; le neurome et ses impossibilités. *Revue neurologique*, 1903, p. 1099, p. 1122.
- DURET. — Tumeurs de l'encéphale, p. 437.
- DORE. — Case of neurofibromatosis. *Proc. S. of Lond.*, Sect. of dermatolog., 17 mars 1921, p. 68.
- DORNER. — Recklinghausensche Krankheit (Neurofibromatosis, Oder Fribroma Mölluscum). *München med. Wochenschr.*, 1919, p. 1305.
- EHRMANN. — Anatomischer und Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Recklinghausen's. Krankheit. *Arch. f. dermat. u. syph. Wien. u.*, Leipzig, 1921, 498-515, CXXIX.
- Histologische Präparate der Recklinghausens. Krankheit. *W. D. G.*, 10 février 1921.
- ESCHER. — Neurofibromatose et acromégalie. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, janvier 1922.
- FEINDEL. — Sur 4 cas de neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris, 1896-1897.
- FENTON. — Maladie de Recklinghausen traitée par la fibrolysine. *Proceedings of the Roy. Soc. of Med.*, 1908, vol. n° 2. Clinical section.
- FLORAND. — Maladie de Recklinghausen sans tumeurs des nerfs associée à une mélanodermie phisiasique. *Bulletins et mémoires de la Société des hôpitaux de Paris*, p. 1264, 22 juillet 1922.
- FOX. — *J. of cutan. Disease*, 1919, p. 473.
- FRANCHER. — Tares nerveuses et nævi-pigmentaires. Maladie de Recklinghausen. Thèse de Paris, 1900.
- FRASER. — Tumours of the eight nerves. *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1919-1920, XIII, Sect. otol., 1909, 161.

- FREIFELD-HELENA. — Zur Kenntniss, etc. *Ziegler's Beiträge*, 60, 1915.
- FROENKEL et HUNT. — Tumours of the ponto-medullo-cerebello espace. *Med. Record*, 1903, p. 1001.
- FROENKEL et RAMSAY-HUNT. — Sur la neurofibromatose. *Medical record*, 13 juin 1903.
- FUNK (E.-H.). — Generalized neurofibromatosis (Recklinghausen type) with report of four cases. *Internat. clin. Philadelphie*, 1919.
- FUNKENSTEIN. — Beitrag zur Kenntniss der Tumoren des Kleinhirn-brückenwinkels (Zentrale Neurofibrom Acusticus neurom.). *Sep.-Abd. Ausden Mitteil Aus dem Grangsggeb. der Med. u. Chir.*, Bd XIV, 1904.
- FURET. — Société française d'otologie, de laryngologie et de chirurgie, mars 1897.
- GAILLARD. — Éosinophilie sanguine dans la maladie de Recklinghausen. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1906, p. 563.
- GAUPP. — Zwei neurofibrome und ein Angiom der Cauda equina. Centrales gliom und Syringomyelie des Lendenteils des Rückenmarks-Referat. Zieglerr. In *Ziegler's Beiträge*, vol. II.
- GEYMULLER. — Beiträge zur Kenntniss der ganglioneurome und ihrer Beziehungen zu der Recklinghausenschen Kraukheit. *Beiträge z. Klin. Chir. Tübing.*, 1919.
- GIMENO. — Neurofibromatosis. Sociedad espanola de dermatologie, 6 mars 1920, *Actas dermo-sifilog.*, 1921, p. 29.
- GUILLAIN. — Compression de la moelle cervicale dans un cas de maladie de Recklinghausen. *Presse médicale*, 16 mars 1921, p. 218.
- GUINON et REUBSAËT. — Maladie de Recklinghausen. *Revue de neurologie*, 15 octobre 1907.
- GUINON. — Éosinophilie dans la maladie de Recklinghausen. Société de pédiatrie, 15 octobre 1907, in *Bulletin médical*, 1907, p. 911.
- HALLOPEAU et JEAUSELME. — Arrêt de développement des os et maladie de Recklinghausen. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 1905, p. 116-118.
- HALLOPEAU et LEBRET. — Sur un cas de maladie de Recklinghausen

avec surabondance de taches pigmentaires; présence de molluscum fibreux et volumineuse tumeur abdominale. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, Paris, 1904, XV, p. 401.

HARTMANN. — Die Klinik der sogenannten Tumoren des Nervus Acusticus. *Zeitschrift f. Heilk.*, Bd XXIII, S. 391, 1902.

HAUSHALTER. — Un cas de dermo-neurofibromatose compliqué de phénomènes spinaux et de déformation considérable de la colonne vertébrale. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1900, p. 639.

HEALY. — Neurofibromatose périphérique et intracrânienne. *Chicago neurological Society*, novembre 1908; *The J. of American med. Ass.*, 20 mars 1909.

HELLER (J.). — Die Vergleichende Patholog. der Haut. Berl., 1910.

HELMOLTZ and CUSHLING. — Éléphantiasis des nerfs et de la tête. Manifestation de la maladie de Recklinghausen. *Amer. J. of the med. sciences*, septembre 1906.

HENNEBERG. — Beitrag. zur Kenntniss der glionie. *Arch. f. Psych.*, Bd XXX.

HERMANN et MOREL. — Précis d'anatomie pathologique, t. I, p. 463; t. II, p. 769.

HENNEBERG et KOCH. — Neurofibromatose centrale et tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. *Arch. f. Psych.*, 1902, t. XXVI.

HERXHEIMER et ROTH. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose de Recklinghausen. *Beitrage zur path. Anat. und Allgem. path.*, Iéna, 9 avril 1914.

HEUSCHEN. — *Hygieafestschrift*, 1908, S. 44.

— Uber Geschwülste der hinteren Schädelgrube ins besondere Kleinhirnbrückenwinkels. *Klin. u. Anat. Studien*, Iéna, 1910.

HIRSCH. — Sur 2 cas de neurofibromatose. *New-York med. J.*, 1911, t. II, p. 399.

HÖEKSTRA GEERT. — La neurofibromatose familiale. Recherches sur l'hérédité et la malignité de la maladie de Recklinghausen. Résumé dans la *Presse médicale*, 6 septembre 1922.

HOFFMANN. — Ueber Neurinome der Haut (Neurifibromes, Reckling-

- hausen mans Gereifte, neurome Kyrles) und ihre Bedeutung für die nævus frage. *Dermat. Ztsch. Berl.*, 1917.
- HOFFMANN. — Contribution anatomique et clinique à l'étude des théories actuelles sur la neurofibromatose et ses complications. Thèse de Genève, 1910.
- HORNOWSKI. — Recherches sur la pathologie du système chromaffine dans *Archives de médecine expérimentale*, t. XXI, novembre 1919.
- HUMBERT et NAVILLE (Genève). — Neurofibromatose centrale familiale et héréditaire. *Annales de médecine*, 1919, p. 109.
- HUISMANS. — In *Münch med. Wochens.*, 25, II, p. 418.
- IEHL. — Dermo-fibromatose pigmentaire généralisée, et de ses rapports avec la neuro-fibromatose pigmentaire généralisée. Thèse de Paris, 1898.
- ISRAEL. — Contribution à l'étude des localisations gastriques et intestinales de la neurofibromatose. Thèse de Lyon, 1910-1911.
- IUSPA. — Sulla diagnosi di natura delle lesioni nervose centrale localizzate nella neurofibromatosi diffusi. *Riforma medica*, 30 avril 1921, p. 415.
- JEANSELME. — Neuro-fibromatose avec anomalies de l'appareil visuel, de l'intelligence et du squelette. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, XXXI, n^{os} 37-38, 16 décembre 1915. Résumé dans *Revue neurologique*, 1916, p. 437.
- JULLIEN. — Maladie de Recklinghausen. Thèse de Paris, 1910.
- JUMENTIÉ. — Les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. *Étude anatomo-pathologique et clinique*, Paris, 1911.
- JUSSERAND-SAVY et MARTIN. — *Province médicale*, 1913, n^o 21.
- KEEM et SPILLER. — Sur un cas de neurofibromes multiples du nerf cubital. *Amer. J. of the med. sciences*, mai 1901.
- KEER. — Tumeurs des gros nerfs associés au fibrome molluscum. *Surg. gyn. and obst.*, janvier 1914.
- Case of von Recklinghausen's disease. *Proc. Roy. soc. med. of London*, 1921, XIV. Clinic. sect. 518-525.
- KLIPPEL et MAILLARD. — Maladie de Recklinghausen avec dystrophies multiples. *Revue neurologique*, 1905, p. 1201.

- KÖNIG (R.). — Contribution à l'étude des tumeurs congénitales des nerfs. *Diss. Genève*, 1912.
- KREN (O.). — Ein Beitrag zur neurofibromat. Recklinghausen. *Wiener Klin. Wochens.*, 1906, XIX, S. 1220.
- KRIEGE. — Ueber das Verhalten der Nervenfasern in den multiplen Fibromen der Haut und in den neuromen. *Virchow's Arch.*, 108, p. 466-493.
- KUSTER. — Ueber gliomer der Nebennieren. *Virchow's Archiv*, 1905, vol. CLXXX, p. 117.
- LAHMANN. — Die multiplen fibrome und ihrer Beziehung zu den neurofibromen. *Virchow's Archiv*, 101.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Adénome médullaire de la capsule surrénale (médullome surrénal). *Archives de médecine expérimentale*, 1908, p. 818.
- LAIGNEL-LAVASTINE et LEROY. — Nouveau cas de neurofibrome avec autopsie. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 10 février 1905, vol. XXII, p. 122, 1905.
- LAPEYRE et LABBÉ. — Sarcomatose extra viscérale généralisée. *Presse médicale*, 24 mars 1900, p. 145.
- LAUGHNANE. — A case of Recklinghausen's disease. *The Lancet London*, 1921, t. I, p. 1301.
- LECLERC. — Maladie de Recklinghausen et paralysie radiculaire du plexus brachial. *Lyon médical*, 1908, vol. CXI, p. 1092.
- LERI. — Rapport dans *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 13 janvier 1922, p. 6.
- LEVIN. — Recklinghausen's disease : its relation to the endocrine system. *Archives de dermatologie et de syphiligraphie de Chicago*, 1921.
- LEWANDOWSKY. — Recklinghausensche Krankheit. *Schweiz. med. Wochsch.*, Basel., 1921, 233.
- LHERMITTE et GUCCIONE. — Sur deux cas de gliofibrome de l'acoustique avec métastases dans le névrax. *Revue neurologique*, 1910, n° 5, p. 323.
- LIGNOLO-LUTATI. — *Riforma medica*, 23 septembre 1916.
- LION et GASNE. — Maladie de Recklinghausen. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1904, p. 5, 18.

- LITTLE. — Maladie de Recklinghausen. *Proceedings of the R. Soc. of med.*, vol. II, n° 2, 1908; *Dermat. Sect.*, p. 141.
- Case of unilaterally distributed molluscum fibroscum tumours with a history suggesting recurrence. *P. S. of London. Sect. of dermatology*, 16 octobre 1919, p. 3.
- Case of multiple neuroms of the skin. *Pro. S. of London. Sect. of dermat.*, 20 mars 1919, p. 35.
- LITTLEWOOD. — A case of multiple neurofib. *Lancet*, 8 avril 1903, p. 921.
- LORENZ. — Ein Fall von neurofibr. der spinalen nerv. mit d. ungewöhnlich. Symptomen der myotrophischen myotonie. *Wiener. med. Woch.*, n° 38, 1909.
- MACKIE. — Neurofibromatome général. Mort par tumeur du côté gauche de la cavité thoracique. *Scottish medical and surg. Journ.*, août 1907.
- MARIE (P.). — *Cliniques médicales*, 1896.
- *Leçons de l'Hôtel-Dieu*, 1894-1895.
- Maladies pouvant simuler la neurofibromatose. *Journal de médecine interne*, 1903, IX, p. 12.
- MARIE et COUVELAIRE. — Neurofibromatose généralisée. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1900.
- MARIE et BERNARD. — Neurofibromatose généralisée. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 21 février 1896.
- MARION. — Volumineux fibrome du nerf cubital. Société médicale du Nord, 31 janvier 1908.
- MARTIN. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose centrale. Son caractère héréditaire et familial. Thèse de Genève, 1919.
- MAUCLAIRE. — Maladie de Recklinghausen avec tumeur royale de la cuisse. *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie*, 12 février 1919, p. 293.
- MAYET. — Vaste névrome plexiforme de la cuisse chez un enfant de 4 ans. Ablation chirurgicale suivie de radiothérapie. *Paris chirurgical*, avril 1919.
- MAYON. — Intra-dural tumor of the optic nerve. *Opht. hosp. report.*, vol. XVI, part. II, p. 155.

- MEIGE et FREINDEL. — Infantilisme myxœdémateux et maladie de Recklinghausen. Congrès de Bruxelles, août 1903.
- MESLET. — Contribution à l'étude des névromes plexiformes. Thèse de Bordeaux, 1892.
- MERLE. — Maladie de Recklinghausen et rétraction de l'aponévrose palmaire. Société de neurologie, 4 mars 1909.
- MERK. — Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Botanomnatur der Recklinghausen sogenannten Neurofibrom. *Med. klin.*, Berlin, 1921.
- Das Wesen der Recklinghausen neurofibromat. der Adenoma sebaceum und der tuberösen Sklerose. *Med. klin.*, Berlin, 1920.
- Origine parasitaire végétale de la maladie de Recklinghausen. Résumé dans *Presse médicale*, 12 novembre 1921, p. 907.
- MINKOWSKY. — Acromégalie et neurofibromatose. *Berlin klin. Wochensch.*, 6 juillet 1914.
- MONYHAN. — A case of generalised neurofibromatosis, with false neuroma of the vagusnerve. *Lancet London*, t. I, p. 28 et 29, 1901.
- MOST. — Ueber Neurofibromatosis mit sarkomatöser. Entartung. *Zentralblätt. für Chir.*, vol. XXXVII, p. 1257, 1910.
- MOSSÉ. — Neurofibromatose d'origine tuberculeuse. Thèse de Lyon, 1907-1908.
- MOUCHET. — Névrome plexiforme de la nuque avec lipomes congénitaux et taches pigmentaires. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 30 décembre 1900.
- MOUTIER. — Maladie de Recklinghausen avec névrome plexiforme du dos de la main. *Normandie médicale*, 1906, p. 498-502.
- NAUDASCHER. — Maladie de Recklinghausen et troubles mentaux. *Presse médicale*, 2 juillet 1921, p. 529.
- NARDI. — Contributo allo studio della neurofibromatosi multipla periferica. *Gazz. di osp. Milano*, 1921, XLII, 293-295.
- NICOLAS et FAVRE. — Acromégalie et maladie de Recklinghausen. *Lyon médical*, 1910, p. 787.
- NIEUWENHUIZE. — Anomalies cérébrales dans la maladie de Recklinghausen. *Nederlandsch Tidschrift voorgeneeskunde*, 5 janvier 1914.

- NOEGELI. — Vier Fälle von Novi anaemici bei Recklinghausenscher Krankheit. *Schweiz. Med. Wochenschrift.*, Basel, 1920, 874.
- OCARANZ. — Un caso de enfermedad de Recklinghausen. *Gac. med. de Mexico*, 1919-1920.
- ODDO (C.). — Maladie de Recklinghausen avec pigmentations des muqueuses. Communication à la Société de neurologie de Paris, 6 avril 1905.
- OELSNER. — Ein Fall von retroperitonealem ganglioneurom. *Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 2488.
- ORMOND. — A case of neurofibromatosis with pituitary symptoms. *Guy's hosp. Gaz. London*, 1920, t. XXXIV, p. 210.
- OULMONT et HALLER. — Un cas de neurofibromatose généralisée. Société médicale des hôpitaux de Paris, 2 avril 1909, p. 707.
- PAŠTINE. — Un cas intéressant de neurofibromatose diffuse. Névrome. Maladie de Recklinghausen. *Riforma medica*, XXII, 22 et 29 septembre 1906, p. 1037 et 1076; *Presse médicale*, 1907, p. 352; *Revue neurologique*, 1907, p. 61.
- PACLY et ROUBIER. — Maladie de Recklinghausen et tuberculose pulmonaire. *Lyon médical*, 1907, t. CIX, p. 1134.
- PELLIGRINO (P. Lombard). — Contributo alla casuistica di neurofibromi multipli. *Gaz. degli ospedal. et della cliniche*, 30 novembre 1902, n° 138, p. 1432.
- PETREN. — Beiträge zur Kenntniss der multiplen allgemeinen neurome. *Nord, med. Arch.*, VIII, n° 10, 1897, S. 1, 69.
- PEUSQUENS. — Un cas de neurofibromatose généralisée (maladie de Recklinghausen) évoluant sous l'aspect clinique d'une sclérose latérale amyotrophique. Analyse. *Semaine médicale*, 1910, p. 559.
- PHILIPPE-CESTANT et OBERTHUR. — Sarcome et sarcomatose du système nerveux. *Semaine médicale*, 1902, p. 269.
- PIC et RABATTU. — Un cas de maladie de Recklinghausen. *Lyon médical*, vol. CVIII, p. 636, 1907.
- PICQUÉ. — Contribution à l'étude des névromes plexiformes. Thèse de Lyon, 1894; *Lyon médical*, 1895, p. 189.
- PIN. — A propos d'un cas de neurofibromatose généralisée. Thèse de Montpellier, 1915-1916.

- PIOLLET. — Neurofibromatose généralisée avec énorme tumeur royale du poids de 5 kil. 600, et 602 tumeurs satellites beaucoup plus petites. *Gazette des hôpitaux*, 1902, p. 137.
- PLEHN. — Neurofibromatose du système nerveux central. Société médicale internationale. Berlin, 4 juillet 1904; *Semaine médicale*, 1904, p. 223.
- POISSON. — Maladie de Recklinghausen dans la neurofibromatose. *Gazette médicale de Nantes*, 1905, p. 135.
- POPE. — Generalized neurofibromatosis. *Canadian med. Ass. Journal*, août 1921, p. 519.
- PORMORSKI. — Ein Fall von Rankeuneurom der Intercostal nerven. mit fibroma molluscum und neurofibromen. *Virchow's Arch.*, 111.
- POROT. — Tumeur du nerf auditif. *Lyon médical*, 1907, t. II, p. 581.
- PROUST et DARBOIS. — Tumeurs multiples à myéloplaxes du type de la maladie de Recklinghausen. *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, 1921, p. 1073.
- RACCAVILLA. — Morbo di Recklinghausen. Contributi di clinica biologia e ricambio materiale. *Policlini Roma*, 1918.
- RAUZIER et GIRAUD (M^{lle}). — Un cas typique de la maladie de Recklinghausen. *Montpellier médical*, janvier 1919.
- RAYMOND. — Pathologie nerveuse. Paris, 1910.
- La neurofibrosarcomatose, variété particulière de sarcomatose primitive du système nerveux. *Semaine médicale*, 26 août 1903.
- RAYMOND et CLAUDE. — Un cas de neurofibromatose avec accidents encéphaliques. *Revue neurologique*, 1908.
- RECKLINGHAUSEN (VON). — Ueber die multiplen fibroma der haut und ihrer beziehung zu den multiplen neuromen. *Annales de dermatologie et de syphiligraphie de Berlin*, 1882, p. 490.
- RENOU. — La neurofibromatose généralisée. *Revue de clinique et de thérapeutique*, 1906, p. 705.
- REVILLIOD. — De la neurofibromatose généralisée et de ses rapports avec l'insuffisance des capsules surrénales. Thèse de Genève, 1900.

- REVILLIOD. — Neurofibromatose et insuffisance surrénale. *Revue de neurologie*, 1900, p. 110.
- RHEINBERGER. — Frankfort Zeitschrift für pathol. 21, Heft 3, 1918.
- RISPAL et LAVAU. — Sur un cas de maladie de Recklinghausen. *Toulouse médical*, 1^{er} juin 1913, XV, p. 173.
- ROGER et AYMÈS. — Observation d'un cas de maladie de Recklinghausen. *Marseille médical*, 1921, p. 863.
- ROLLESTON. — Neurofibromatose héréditaire et familiale. *Proc. of the Roy. Soc. of med.*, London, 24 novembre 1916, vol. X, n° 3, p. 32. Résumé dans *Revue neurologique*, 1920, p. 479.
- ROLLESTON et MAGNANGHTAN. — *Review of neurology and Psychiatry*, janvier 1912.
- ROUBINOWITCH. — Deux cas de neurofibromatose familiale. *Société de neurologie*, 9 juillet 1915.
- ROUBINOWITCH et REIGNAULT DE LA SOUDIÈRE. — Deux cas de neurofibromatose familiale dont un avec pseudo-chéiromégalie unilatérale. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, septembre 1914, p. 327.
- ROUX. — Neurofibromatose périphérique et centrale. *Revue neurologique*, 1907, p. 315.
- SABRAZÈS (J.) et DUBOURG (E.). — Neurofibromatose aiguë tégumentaire. Étude clinique et anatomo-pathologique, Bordeaux, Destout, 1911.
- SAMAJA (Nino). — E morbo di Recklinghausen. Milano, 1920; *Gamberrini et Parmeggiani*, 85.
- SARAZENAS. — Thèse de Paris, 1904.
- SCHLESINGER. — Neurofibromes multiples des nerfs périphériques et des racines nerveuses. Société de médecine de Vienne, 13 mai 1911; *Semaine médicale*, 17 mai 1911, p. 240.
- SCHEVENSTEEN (VAN). — Les complications oculaires dans la neurofibromatose généralisée. *Annales d'ocul.*, Paris, 1918.
- SCHOONHEID (P.-H.). — Sur la neurofibromatose cutanée. *Dermatologische Zeitschrift*, 1914, p. 610, t. XVI.
- SCHULTZE. — Neurofibromatose. *Deutsch. med. Wochenschr.*, Leipzig et Berlin, 1918.

- SCHUSTER. — Ueber multiple neurofibromatosis. *München med. Wochens.*, 1918.
- SIMON. — Un cas de maladie de Recklinghausen. *Revue médicale de l'Est*, n° 11, 1904; *Revue neurologique*, 1905, p. 404.
- SIMON et HOCHÉ. — Neurofibromatose avec lésion des ganglions des racines postérieures. Société de biologie, 25 novembre 1905; *Semaine médicale*, 1905, p. 572.
- SOUQUES, ALAJOUANINE et LERMOYEZ. — Maladie de Recklinghausen à topographie spéciale. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 30 décembre 1921, p. 1729.
- SPILLER. — Two cases of multiple sarcomatosis of the central nervous system. *Amer. Journ. of med. sciences*, 1903, t. CXXVI, p. 17.
- STERNBERG. — Beitrag zur Kenntniss der sogen. Geschwülste des nervus Acusticus. *Zeitsch. f. Heilk.*, 1909, Bd XXI.
- STOCZYNSKI. — *Neurologie centrale*, 1905, p. 375.
- STRAUSS. — Das Rankenneurom mit besonderer Berücksichtigung seiner Pathogenese. *Deutsche Zeitsch. f. Chir.*, 1906, vol. LXXXIII, p. 141-178.
- STRUBE. — Ueber ein Combination Allgemeiner neurofibromatose mit gliom des Rückenmarks. *Virchow's Archiv.*, 151, p. 78-96.
- THOMSON. — On neuroma and neurofibromatosis. Edinburgh, 1900, *Edinb. med. Journ.*, t. II, p. 447.
- TORRANCE-RUGH. — Neurofibromatose éléphantiasique du pied avec neurofibromatose généralisée. *The amer. Journ. orthopedic surgery*, mai 1913.
- TOUCHE. — Neurofibromatose généralisée. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 1912, p. 45.
- TRIMBLE. — Deux cas de neurologie familiale. *New-York med. Journ.*, 1914.
- TROMBETTA. — Fibroma mollusco, istologia ed istogenesi. *Riforma med.*, an XVI, vol. I, 17 et 18 janvier 1900, p. 46.
- TSCHISTOWITSCH. — Neurofibroma ganglionare nervi sympathici. *Russki Wratsch.*, 1908, n° 1; résumé *Centralbl. für Chirurgie*, 1908, p. 576.

- UMBER. — Multiple neurifibrome der Gehirnnerven. *Medik. klin.*, 1907, Bd III, S. 27.
- Neurolipomatosis dolorosa. *Aerztlicher verein in Hamburg*, 9 février 1909; *München. mediz. Woch.*, 1909, p. 475.
- VEROCAY. — Multiple Geschwülste als Systamerkrankung am nervösen. *Apparate Separatblad. aus der Festschrift für Dr Hauschieri*, Prag., 1908.
- Zur Kenntniss der neurofibrome. *Ziegler's beiträge*, XVIII, 1910.
- WALLNER. — Contribution à l'étude du neurinome de Verocay (Tumeurs multiples à la moelle épinière et aux nerfs périphériques). *Virchow's Archiv*, t. CCXXXVII, fasc. III, 18 mars 1922; résumé dans *Presse médicale*, par Masson, 6 septembre 1922.
- WEBER. — Pigmentation cutanée comme forme incomplète de la maladie de Recklinghausen, *The Brit. J. of dermat.*, février 1909.
- WEGELIN. — *Ziegler's Beiträge*, 1909, p. 403.
- WEINBERG. — Bericht über die russische allgemein pathologische, u. patholog. anatomische Literatur für 1904-1905. In *Ergebnisse der allge. Path.*, X, 1.
- WEISS. — A von Recklinghausen disease in negro curvature of the spine in von Recklinghausen's disease. *Archives of Dermatology. et Syph.*, février 1921, p. 144 et 150.
- WESKAMP. — Volumineux neurofibrome de la paupière. *Revista medica del Rosario-Argentine*, mai 1920; résumé dans *Presse médicale*, 1920, p. 652.
- WHITFIELD (A.). — A case of cutaneous neurofibromatosis in which newly formed nerve fibres were found in the tumour. *Lancet*, 31 octobre 1903, t. II, p. 1230.
- WITE. — Sur quelques cas de neurofibromatose. *J. of cutaneous diseases de Chicago*, 1919, p. 473, t. XXXVII.
- WIESEL. — Pathol. des chromaffines Systemes. *Virchow's Archiv*, 176, p. 103.
- Bemerkungen zu der Arbeit H. Küsters. Über gliome der

Nebennieren. In *Virchow's Archiv*, 180, p. 117; *Virchow's Archiv*, 180, p. 553.

WOLFSOHN et MARCUSE. — *Berliner klin. Wochens.*, 22 mars 1912.

ZAUFROGNINI. — Adenoma di tessuto cromaffine della capsula surrenale. Comunicazione presentata al II° Congresso dei Pathologi italiani in Firenze, otto. 1903.

ZUSCH. — Fibromes multiples et neurofibromes. *Virchow's Archiv*, Bd DLX, Heft II, 1900.

